



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|   |  |    |  |
|---|--|----|--|
| (51) 国際特許分類6<br>C07D 213/74, 241/04, 401/04, 401/12,<br>403/12, 409/12, 207/24, 207/68, 413/12,<br>409/14, 405/12, 333/38, 333/32, 295/12,<br>A61K 31/495   |  | A1 | (11) 国際公開番号<br><br>WO99/03833<br><br>(43) 国際公開日<br><br>1999年1月28日(28.01.99)  |
| (21) 国際出願番号<br>PCT/JP98/03146<br>(22) 国際出願日<br>1998年7月14日(14.07.98)<br>(30) 優先権データ<br>特願平9/189606<br>1997年7月15日(15.07.97)<br>JP<br>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>三共株式会社(SANKYO COMPANY, LIMITED)[JP/JP]<br>〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP)<br>(72) 発明者 ; および<br>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)<br>成戸俊二(NARUTO, Shunji)[JP/JP]<br>殿広利之(TONOHIRO, Toshiyuki)[JP/JP]<br>杉本雅彦(SUGIMOTO, Masahiko)[JP/JP]<br>岩田宜芳(IWATA, Nobuyoshi)[JP/JP]<br>〒140-0005 東京都品川区広町1丁目2番58号<br>三共株式会社内 Tokyo, (JP)<br>(74) 代理人<br>弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.)<br>〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号<br>新東京ビル646号 Tokyo, (JP) |  |    | (81) 指定国 AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, KR, MX, NO,<br>NZ, PL, RU, TR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,<br>FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).<br><br>添付公開書類<br>国際調査報告書 |

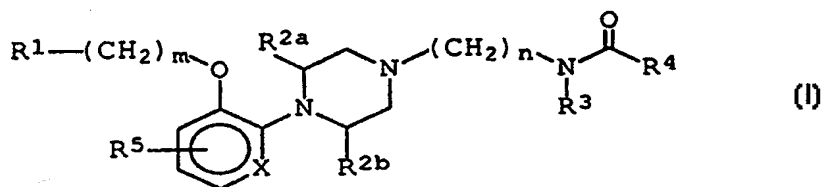
(54) Title: PIPERAZINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 ピペラジン誘導体

(57) Abstract

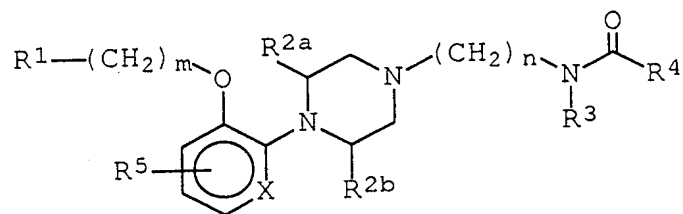
Piperazine derivatives having general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, which have excellent 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonism and 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonism and, therefore, are useful as remedies or preventives for psychoneurosis, wherein R<sup>1</sup> represents optionally substituted aryl, optionally substituted saturated heterocycle or optionally substituted heteroaryl; R<sup>2a</sup> and R<sup>2b</sup>

represent each hydrogen or alkyl; R<sup>3</sup> represents hydrogen or alkyl; R<sup>4</sup> represents optionally substituted aryl, optionally substituted saturated heterocycle or optionally substituted heteroaryl; R<sup>5</sup> represents hydrogen, halogeno, alkyl, alkoxy or alkoxycarbonyl; m is an integer of 1 to 3; n is an integer of 1 to 6; and X represents carbon or nitrogen.



## (57)要約

## 一般式



(I)

(式中、 $R^1$  は、置換可アリール基、置換可飽和複素環基又は置換可芳香族複素環基を示し、 $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  は、水素原子又はアルキル基を示し、 $R^3$  は、水素原子又はアルキル基を示し、 $R^4$  は、置換可アリール基、置換可飽和複素環基又は置換可芳香族複素環基を示し、 $R^5$  は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルコシカルボニル基を示し、 $m$  は、1 乃至 3 の整数を示し、 $n$  は、1 乃至 6 の整数を示し、 $X$  は、炭素原子又は窒素原子を示す。) を有するピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩は、優れた 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用及び 5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動作用を有し、精神神経症状の治療剤又は予防剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|    |              |    |           |    |                   |    |            |
|----|--------------|----|-----------|----|-------------------|----|------------|
| AL | アルバニア        | FI | フィンランド    | LK | スリ・ランカ            | SI | スロヴェニア     |
| AM | アルメニア        | FR | フランス      | LR | リベリア              | SK | スロヴァキア     |
| AT | オーストリア       | GA | ガボン       | LS | レソト               | SL | シエラ・レオネ    |
| AU | オーストラリア      | GB | 英国        | LT | リトアニア             | SN | セネガル       |
| AZ | アゼルバイジャン     | GD | グレナダ      | LU | ルクセンブルグ           | SZ | スワジランド     |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE | グルジア      | LV | ラトヴィア             | TD | チャード       |
| BB | バルバドス        | GH | ガーナ       | MC | モナコ               | TG | トーゴ        |
| BE | ベルギー         | GM | ガンビア      | MD | モルドヴァ             | TJ | タジキスタン     |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GN | ギニア       | MG | マダガスカル            | TM | トルクメニスタン   |
| BG | ブルガリア        | GW | ギニア・ビサウ   | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TR | トルコ        |
| BJ | ベナン          | GR | ギリシャ      | ML | マリ                | TT | トリニダード・トバゴ |
| BR | ブラジル         | HR | クロアチア     | MN | モンゴル              | UA | ウクライナ      |
| BY | ベラルーシ        | HU | ハンガリー     | MR | モーリタニア            | UG | ウガンダ       |
| CA | カナダ          | ID | インドネシア    | MW | マラウイ              | US | 米国         |
| CF | 中央アフリカ       | IE | アイルランド    | MX | メキシコ              | UZ | ウズベキスタン    |
| CG | コンゴ          | IL | イスラエル     | NE | ニジェール             | VN | ヴェトナム      |
| CH | スイス          | IN | インド       | NL | オランダ              | YU | ユーゴスラビア    |
| CI | コートジボアール     | IS | アイスランド    | NO | ノルウェー             | ZW | ジンバブエ      |
| CM | カメルーン        | IT | イタリア      | NZ | ニュージーランド          |    |            |
| CN | 中国           | JP | 日本        | PL | ポーランド             |    |            |
| CU | キューバ         | KE | ケニア       | PT | ポルトガル             |    |            |
| CY | キプロス         | KG | キルギスタン    | RO | ルーマニア             |    |            |
| CZ | チェコ          | KP | 北朝鮮       | RU | ロシア               |    |            |
| DE | ドイツ          | KR | 韓国        | SD | スーダン              |    |            |
| DK | デンマーク        | KZ | カザフスタン    | SE | スウェーデン            |    |            |
| EE | エストニア        | LC | セントルシア    | SG | シンガポール            |    |            |
| ES | スペイン         | LI | リヒテンシュタイン |    |                   |    |            |

## 明 細 書

## ピペラジン誘導体

## [技術分野]

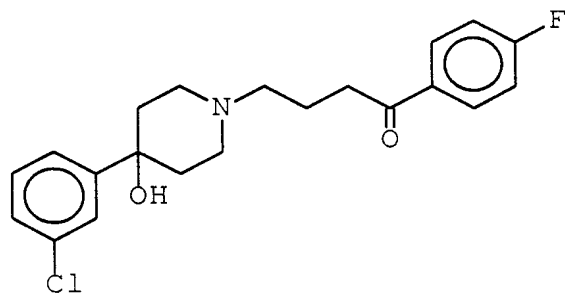
本発明は、優れたセロトニン<sub>1A</sub>受容体（以下、5-HT<sub>1A</sub>受容体と略す）作動作用並びにセロトニン<sub>2</sub>受容体（以下、5-HT<sub>2</sub>受容体と略す）拮抗作用を併せ持つピペラジン誘導体若しくはその薬理上許容される塩、それらを含む精神神経症状（例えば、痴呆症周辺症状、不安若しくは鬱症状、又は乗り物酔い）の治療若しくは予防のための組成物、精神神経症状の治療若しくは予防のための医薬を製造するためのそれらの使用、それらの薬理的な有効量を温血動物に投与する精神神経症状の治療方法若しくは予防方法、又はそれらの製法に関する。

## [背景技術]

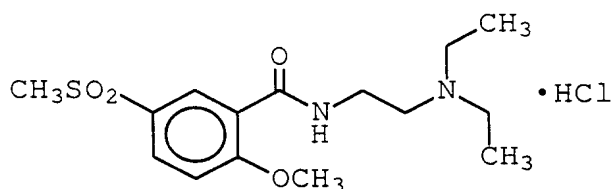
高齢人口の増加に伴い、老人に特有な疾患とその治療方法が社会的な問題となっている。その中で、痴呆やアルツハイマー病のような知能に関する疾患は年齢が高くなるに比例して増加しており、患者の介護が大きな問題となっている。通常これらの患者は睡眠時間が不安定になると、自分のいる場所や状況が分からなくなり、徘徊、攻撃性、幻覚、妄想等が多くなり、介護をする人の負担になっている。

これら痴呆症周辺症状の中で譫妄は多くの患者に見られている。譫妄とは意識障害の一つで、外界印象の了解は障害されていながら、内的興奮によって活発な意識過程が行われ、客観的な運動性不安が見られる状態をいう。この状態では夢においてと同様に多くの表象の出現が容易で、それらは不規則無意味に融合し、また断ち切れる。感情に苦悶性のことが多いが、ときには爽快で諧虐的である。思考、言語は支離滅裂、断片的で、妄覚とくに視覚性の錯覚が多い。運動性不安としては、寝ている布団をつかむとか、恐怖からのがれようとする動きとか、ある程度まとまった動きを示すこともある。一般にその発現は徐々であるが、時に急激にくることもあり、数日から1～2週間続くことが多い。発病は夜間のみに見られ、あるいは夜間に特に増悪することがしばしばであり、介護をする人の大きな負担となっている。

譫妄治療剤としては、現在、ドパミン<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する、塩酸チアプリド (tiapride hydrochloride) が臨床で用いられている。又、ハロペリドール(haloperidol) もドパミン<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有することが知られている。



ハロペリドール (haloperidol)



塩酸チアプリド (tiapride hydrochloride)

また、痴呆症周辺症状には、「鬱症状」、「不安神経症」等の症状もあるが、同時にこれらの症状は痴呆症を伴わない場合も起こり得る。これらの諸症状に対する治療剤として、不安神経症にはベンゾジアゼピン系抗不安剤並びに5-HT<sub>1A</sub>アゴニスト類が、また、抗鬱剤としてはモノアミン取り込み阻害剤並びに可逆的選択的モノアミン酸化酵素阻害剤が既にあるが、精神症状は複雑であるために必ずしも薬剤が充分であるとは言えない。

さらに、痴呆症周辺症状には、幻覚、妄想等もあるが、これらに対する有効な治療剤は未だない。

#### [発明の開示]

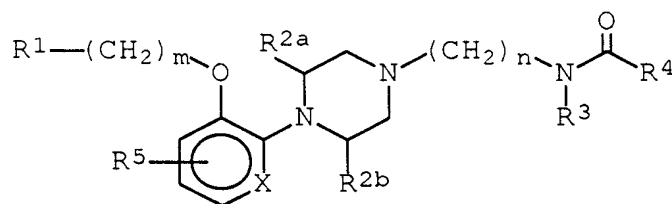
本発明者は、新たな精神神経症状治療剤又は予防剤の開発を目指し、種々のピペラジン誘導体の合成とその薬理活性について、長年に亘り鋭意研究を行った結果、特異

## 3

な構造を有するピペラジン誘導体が、5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用（幻覚、錯覚、妄想、徘徊又は睡眠の覚醒リズム等の改善作用）及び5-HT<sub>1A</sub>受容体作動作用（不安、恐怖又は鬱症状等の改善作用）を併せ持ち、痴呆症周辺症状の治療効果又は予防効果〔譫妄治療効果若しくは予防効果（特に治療効果）、譫妄の周辺症状（例えば徘徊等）に対する治療効果若しくは予防効果（特に治療効果）又は幻覚若しくは妄想に対する治療効果若しくは予防効果（特に治療効果）〕、不安若しくは鬱症状等に対する向精神作動薬効果或は乗り物酔いの予防効果等の、精神神経症状の治療効果又は予防効果を有することを見だし本発明を完成した。

本発明は、優れたセロトニン1A受容体（以下、5-HT<sub>1A</sub>受容体と略す）作動作用並びにセロトニン2受容体（以下、5-HT<sub>2</sub> 受容体と略す）拮抗作用を併せ持つピペラジン誘導体若しくはその薬理上許容される塩、それらを含む精神神経症状（例えば、痴呆症周辺症状、不安若しくは鬱症状、又は乗り物酔い）の治療若しくは予防のための組成物、精神神経症状の治療若しくは予防のための医薬を製造するためのそれらの使用、それらの薬理的な有効量を温血動物に投与する精神神経症状の治療方法若しくは予防方法、又はそれらの製法を提供する。

本発明のピペラジン誘導体は、一般式（I）を有する。



(I)

上記式中、

R<sup>1</sup>は、C<sub>6</sub>－C<sub>14</sub>アリール基、同一又は異なって下記置換基群αより選択される置換基を1乃至3個有するC<sub>6</sub>－C<sub>14</sub>アリール基、5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群αより選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員

環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、或は同一又は異なって下記置換基群 $\alpha$ より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）を示し、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  は、同一又は異なって、水素原子又は  $C_1-C_6$  アルキル基を示し、

$R^3$  は、水素原子又は  $C_1-C_6$  アルキル基を示し、

$R^4$  は、 $C_6-C_{14}$  アリール基、同一又は異なって下記置換基群 $\beta$ より選択される置換基を1乃至3個有する  $C_6-C_{14}$  アリール基、5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群 $\beta$ より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）或は同一又は異なって下記置換基群 $\beta$ より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）を示し、

$R^5$  は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基又は  $C_2-C_7$  アルコシカルボニル基を示し、

$m$  は、1乃至3の整数を示し、

$n$  は、1乃至6の整数を示し、

$X$  は、炭素原子又は窒素原子を示し、

置換基群 $\alpha$  は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、水酸基又は保護された水酸基を示し、

置換基群 $\beta$  は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル基又は  $C_1-C_6$  アルコキシ基を示す。

又、本発明の精神神経症状の治療剤又は予防剤の有効成分は、上記一般式 (I) を有するピペラジン誘導体である。

上記一般式 (I) に於て、 $R^5$ 、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  の定義に於ける「ハロゲン原子」は、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり得、好適には弗素原子又は塩素原子である。

上記に於て、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  の定義に於ける「 $C_1 - C_6$  アルキル基」は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基又は2-エチルブチル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり得、好適には $C_1 - C_4$  アルキル基であり、更に好適にはメチル基又はエチル基である。

上記に於て、 $R^5$ 、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  の定義に於ける「 $C_1 - C_6$  アルコキシ基」は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基又は2-エチルブトキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり得、好適には $C_1 - C_4$  アルコキシ基であり、更に好適にはメトキシ基又はエトキシ基である。

上記に於て、 $R^5$  の定義に於ける「 $C_2 - C_7$  アルコキシカルボニル基」は、前記「 $C_1 - C_6$  アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、4-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、1-メチルペンチルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、2, 3-ジメチルブトキシカルボニル基又は2-エチルブトキシカルボニル基であり得、好適には $C_2 - C_5$  アルコキシカルボニル基であり、更に好適にはメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基である。

上記に於て、置換基群  $\alpha$  の定義における「保護された水酸基」の保護基は、加水素分解、加水分解、電気分解若しくは光分解のような化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」を示す。

斯かる「反応における保護基」は、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オ



クタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル若しくはヘナイコサノイルのようなアルカノイル基、スクシノイル、グルタロイル若しくはアジポイルのようなカルボキシ化アルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル若しくはトリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルカノイル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルカノイル基又は

(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルカノイル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル若しくは $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル若しくは4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル若しくは4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル若しくは4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル若しくは2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基又は4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル若しくは4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル若しくはテトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル若しくはトリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基又はジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル若しくはフェニルジイソプロピルシリルのような1又は2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル若しくは*t*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化

低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル若しくはビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル若しくは1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基又は2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル若しくは9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基又は4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル若しくは4-シアノベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル若しくはイソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル又は2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン若しくはトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル若しくはアリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；或は、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル若しくは4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1又は2個の低級アルコキシ若しくはニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」であり得、一方、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」は、例えば、プロピオニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、1-アセトキシエチルのようなアシルオキシアルキル基；1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、1-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)プロピル若しくは1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルのような1-

(アルコキシカルボニルオキシ) アルキル基；フタリジル基；4-メチルーオキシジ  
オキシレニルメチル、4-フェニルーオキシジオキシレニルメチル若しくはオキシジ  
オキシレニルメチルのようなオキシジオキシレニルメチル基等の「カルボニルオキシ  
アルキル基」；上記「脂肪族アシル基」；上記「芳香族アシル基」；「コハク酸のハ  
ーフエステル塩残基」；「燐酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残  
基」；カルバモイル基；1又は2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基；  
であり得、好適には、アルカノイル基又は芳香族アシル基であり、特に好適にはアル  
カノイル基（特にピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル  
若しくはデカノイル基）である。

尚、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるか  
否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の  
体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることによ  
り決定することができる。

上記に於て、 $R^1$  及び  $R^4$  の定義に於ける「 $C_6 - C_{14}$  アリール基」は、例  
えば、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、フェナンスレニル基又はアントラセ  
ニル基のような炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基であり得、好適にはフェニル  
基又はナフチル基であり、更に好適にはフェニル基である。

上記に於て、 $R^1$  の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群  $\alpha$  より選択さ  
れる置換基を1乃至3個有する  $C_6 - C_{14}$  アリール基」は、例えば、2-フルオ  
ロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、5-ヨードフェニル  
基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-5-フルオロフェニル基、2, 4-  
ジクロロフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 4, 6-トリフルオロフ  
ェニル基、2, 6-ジクロロ-4-フルオロフェニル基、2, 3, 4-トリクロロフ  
ェニル基、2-トリル基、3-クメニル基、2, 3-キシリル基、2, 4, 6-メシ  
チル基、2-エチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、2-メトキシフェニル基、  
3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-  
エトキシフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル

基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-オクタノイルオキシフェニル基、3-フルオロ-1-インデニル基、3-クロロ-1-インデニル基、4-ブロモ-1-インデニル基、5-ヨード-1-インデニル基、5, 6-ジフルオロ-1-インデニル基、5-クロロ-6-フルオロ-1-インデニル基、5, 6-ジクロロ-1-インデニル基、5, 6-ジブロモ-1-インデニル基、7-メチル-1-インデニル基、4-エチル-1-インデニル基、3-プロピル-1-インデニル基、5, 6-ジメチル-1-インデニル基、3, 5, 6-トリメチル-1-インデニル基、7-メトキシ-1-インデニル基、5-エトキシ-1-インデニル基、6-ヘキシルオキシ-1-インデニル基、4, 7-ジメトキシ-1-インデニル基、6-ヒドロキシ-1-インデニル基、6-バレリルオキシ-1-インデニル基、5-フルオロ-1-ナフチル基、6-クロロ-1-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、8-ヨード-2-ナフチル基、6, 7-ジフルオロ-1-ナフチル基、5-クロロ-6-フルオロ-2-ナフチル基、6, 7-ジクロロ-2-ナフチル基、6, 7-ジブロモ-1-ナフチル基、4, 6, 7-トリフルオロ-2-ナフチル基、6, 7-ジクロロ-4-フルオロ-1-ナフチル基、4, 6, 7-トリクロロ-2-ナフチル基、7-メチル-2-ナフチル基、8-エチル-2-ナフチル基、6-プロピル-2-ナフチル基、6, 7-ジメチル-1-ナフチル基、6, 7, 8-トリメチル-2-ナフチル基、5-メトキシ-2-ナフチル基、6-エトキシ-1-ナフチル基、7-ヘキシルオキシ-2-ナフチル基、6, 7-ジメトキシ-1-ナフチル基、7-ヒドロキシ-1-ナフチル基、7-ベンゾイルオキシ-1-ナフチル基、3-ヘキシル-1-フェナンスレニル基又は9-ヘキシルオキシ-1-アントラセニル基のような、置換基群 $\alpha$ より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有する炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基であり得、好適には、弗素、塩素、 $C_1$  -  $C_4$  アルキル、 $C_1$  -  $C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基であり、更に好適には、弗素、塩素、 $C_1$  -  $C_4$  アルキル、 $C_1$  -  $C_4$  アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基であり、特に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基であり、最も好適には、3-フル

オロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基である。

上記に於て、R<sup>4</sup> の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群βより選択される置換基を1乃至3個有するC<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>アリール基」は、例えば、2-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、5-ヨードフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-5-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-フルオロフェニル基、2, 3, 4-トリクロロフェニル基、2-トリル基、3-クメニル基、2, 3-キシリル基、2, 4, 6-メシチル基、2-エチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、3-フルオロ-1-インデニル基、3-クロロ-1-インデニル基、4-ブロモ-1-インデニル基、5-ヨード-1-インデニル基、5, 6-ジフルオロ-1-インデニル基、5-クロロ-6-フルオロ-1-インデニル基、5, 6-ジクロロ-1-インデニル基、5, 6-ジブロモ-1-インデニル基、7-メチル-1-インデニル基、4-エチル-1-インデニル基、3-プロピル-1-インデニル基、5, 6-ジメチル-1-インデニル基、3, 5, 6-トリメチル-1-インデニル基、7-メトキシ-1-インデニル基、5-エトキシ-1-インデニル基、6-ヘキシルオキシ-1-インデニル基、4, 7-ジメトキシ-1-インデニル基、5-フルオロ-1-ナフチル基、6-クロロ-1-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、8-ヨード-2-ナフチル基、6, 7-ジフルオロ-1-ナフチル基、5-クロロ-6-フルオロ-2-ナフチル基、6, 7-ジクロロ-2-ナフチル基、6, 7-ジブロモ-1-ナフチル基、4, 6, 7-トリフルオロ-2-ナフチル基、6, 7-ジクロロ-4-フルオロ-1-ナフチル基、4, 6, 7-トリクロロ-2-ナフチル基、7-メチル-2-ナフチル基、8-エチル-2-ナフチル基、6-プロピル-2-ナフチル基、6, 7-ジメチル-1-ナフチル基、6, 7, 8-トリメチル-2-ナフチル基、5-メトキシ-2-ナフチル基、6-エトキシ-1-ナフチル基、7-ヘキシルオキシ

ー2-ナフチル基、6, 7-ジメトキシ-1-ナフチル基、3-ヘキシル-1-フェナンスレニル基又は9-ヘキシルオキシ-1-アントラセニル基のような、置換基群 $\beta$ より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有する炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基であり得、好適には、弗素、塩素、 $C_1$  -  $C_4$  アルキル及び $C_1$  -  $C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基であり、更に好適には、弗素、塩素、 $C_1$  -  $C_4$  アルキル及び $C_1$  -  $C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基であり、特に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基である。

上記において、 $R^1$  及び $R^4$  の定義に於ける「5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）」は、例えば、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-イミダゾリジニル基、4-イミダゾリジニル基、3-ピラゾリジニル基、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、2-ピペラジニル基、3-モルホリニル基又は3-チオモルホニル基であり得、好適には、ピロリジニル基又はピペリジニル基であり、特に好適には、2-ピロリジニル基又は2-ピペリジニル基である。

上記に於て、 $R^1$  の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 $\alpha$ より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む。）」は、例えば、4-クロロ-2-ピロリジニル基、4-メチル-2-ピロリジニル基、2-メトキシ-3-ピロリジニル基、4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル基、4-ピバロイルオキシ-2-ピロリジニル基、4-フルオロ-2-イミダゾリジニル基、5-クロロ-2-イミダゾリジニル基、4-メチル-2-イミダゾリジニル基、4-メトキシ-2-イミダゾリジニル基、5-ヒドロキシ-2-イミダゾリジニル基、4-オクタノイルオキシ-2-イミダゾリジニル基、4-フルオロ-2-ピラゾリジニル基、3-クロロ-2-ピラゾリジニル基、4-メチル-2-ピラゾリジニル基、4-エチル-2-ピラゾリジニル基、

ル基、4-メトキシ-2-ピラゾリジニル基、5-ヒドロキシ-2-ピラゾリジニル基、5-ノナノイルオキシ-2-ピラゾリジニル基、4-フルオロ-2-ピペリジル基、3, 4-ジクロロ-2-ピペリジル基、4-ブロモ-2-ピペリジル基、4-メチル-2-ピペリジル基、4-プロポキシ-2-ピペリジル基、5-ヒドロキシ-2-ピペリジル基、5-デカノイルオキシ-2-ピペリジル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-1-メチル-2-ピペラジニル基、1, 5-ジメチル-2-ピペラジニル基、5-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピペラジニル基、5-ピバロイルオキシ-1-メチル-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、4-メチル-3-モルホリニル基又は4-ヘキシル-2-チオモルホニル基のような、置換基群 $\alpha$ より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有する5員乃至6員環の飽和複素環基であり得、好適には、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリジニル基又はピペリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ及び水酸基からなる群より選択される一つの置換基を有する、ピロリジニル基又はピペリジル基であり、特に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基である。

上記に於て、 $R^4$  の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 $\beta$ より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む。）」は、例えば、4-クロロ-2-ピロリジニル基、4-メチル-2-ピロリジニル基、2-メトキシ-3-ピロリジニル基、4-フルオロ-2-イミダゾリジニル基、5-クロロ-2-イミダゾリジニル基、4-メチル-2-イミダゾリジニル基、4-メトキシ-2-イミダゾリジニル基、4-フルオロ-2-ピラゾリジニル基、3-クロロ-2-ピラゾリジニル基、4-メチル-2-ピラゾリジニル基、4-エチル-2-ピラゾリジニル基、4-メトキシ-2-ピラゾリジニル基、4-フルオロ-2-ピペリジル基、3, 4-ジクロロ

ー2-ピペリジル基、4-ブロモ-2-ピペリジル基、4-メチル-2-ピペリジル基、4-プロポキシ-2-ピペリジル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-1-メチル-2-ピペラジニル基、1, 5-ジメチル-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、5-フルオロ-2-ピペラジニル基、4-メチル-3-モルホリニル基又は4-ヘキシル-2-チオモルホニル基のような、置換基群 $\beta$ より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有する5員乃至6員環の飽和複素環基であり得、好適には、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリジニル基又はピペリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、ピロリジニル基又はピペリジル基であり、特に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基である。

上記に於て、 $R^1$  及び $R^4$  の定義に於ける「5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）」は、例えば、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-イミダゾリル基、3-ピラゾリル基、2-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、2-オキサゾリル基、3-イソキサゾリル基、2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、4-ピリジニル基、2-ピラジニル基、2-ピリミジニル基又は3-ピリダジニル基であり得、 $R^1$  は好適には、ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジニル基であり、特に好適には、2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジニル基、3-ピリジニル基又は4-ピリジニル基である。他方、 $R^4$  は、好適には、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジニル基であり、特に好適には、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジニル基、3-ピリジニル基又は4-ピリジニル基である。

上記に於て、 $R^1$  の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群 $\alpha$ より選択さ



れる置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）」は、例えば、3-フルオロ-2-ピロリル基、4-クロロ-2-ピロリル基、5-ブロモ-2-ピロリル基、1-メチル-2-ピロリル基、3-メチル-2-ピロリル基、1-エチル-2-ピロリル基、3, 5-ジメチル-2-ピロリル基、4-メトキシ-2-ピロリル基、4-ヒドロキシ-2-ピロリル基、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリル基、4-オクタノイルオキシ-2-ピロリル基、4-デカノイルオキシ-1-メチル-2-ピロリル基、2-フルオロ-3-ピロリル基、4-クロロ-3-ピロリル基、1-メチル-3-ピロリル基、1-エチル-3-ピロリル基、1, 4-ジメチル-3-ピロリル基、4-メトキシ-3-ピロリル基、4-ヒドロキシ-3-ピロリル基、4-ヒドロキシ-1-メチル-3-ピロリル基、4-ベンゾイルオキシ-3-ピロリル基、4-(4-アニソイルオキシ)-1-メチル-3-ピロリル基、3-フルオロ-2-フリル基、4-クロロ-2-フリル基、5-ブロモ-2-フリル基、3-メチル-2-フリル基、4-メチル-2-フリル基、5-メチル-2-フリル基、3-メトキシ-2-フリル基、4-ヒドロキシ-2-フリル基、4-オクタノイルオキシ-2-フリル基、2-フルオロ-3-フリル基、4-クロロ-3-フリル基、5-ブロモ-3-フリル基、2-メチル-3-フリル基、2, 4-ジメチル-3-フリル基、5-メトキシ-3-フリル基、4-ヒドロキシ-3-フリル基、4-ピバロイルオキシ-3-フリル基、3-フルオロ-2-チエニル基、4-クロロ-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基、3, 5-ジメチル-2-チエニル基、3-メトキシ-2-チエニル基、4-ヒドロキシ-2-チエニル基、4-バレリルオキシ-2-チエニル基、2-フルオロ-3-チエニル基、2, 5-ジフルオロ-3-チエニル基、2-メチル-3-チエニル基、2-ヘキシルオキシ-3-チエニル基、4-ヒドロキシ-3-チエニル基、4-デカノイルオキシ-3-チエニル基、1-メチル-2-イミダゾリル基、1-エチル-2-イミダゾリル基、4-クロロ-1-メチル-2-イミダゾリル基、1, 4-ジメチル-2-イミダゾリル基、4-メトキシ-1-メチル-2-イミダゾリル基、4-ヒドロキシ-1-メチル-2-イミダゾリル基、4-ノナノイルオキシ-1-メチル-2-イミダゾリル基、1-メチル-3-ピラゾリル基、1-エチル-3-ピラゾリル基、1-メチル-4-フルオロ-3-ピラゾリル

基、1, 4-ジメチルー3-ピラゾリル基、5-メトキシ-3-ピラゾリル基、4-エトキシ-3-ピラゾリル基、4-ヒドロキシ-3-ピラゾリル基、4-デカノイルオキシ-3-ピラゾリル基、4-メチルー2-チアゾリル基、5-メトキシ-2-チアゾリル基、5-ヒドロキシ-2-チアゾリル基、5-トリフルオロアセチルオキシ-2-チアゾリル基、4-フルオロ-3-イソチアゾリル基、4-メチルー3-イソチアゾリル基、4-ヒドロキシ-3-イソチアゾリル基、4-ターシャリーブトキシカルボニルオキシ-3-イソチアゾリル基、4-クロロ-2-オキサゾリル基、5, 6-ジメチルー2-オキサゾリル基、4-ヒドロキシ-2-オキサゾリル基、4-ピバロイルオキシ-2-オキサゾリル基、4-ブromo-3-イソキサゾリル基、5-ブトキシ-3-イソキサゾリル基、4-ヒドロキシ-3-イソキサゾリル基、4-ピバロイルオキシメチルオキシ-3-イソキサゾリル基、3-フルオロ-2-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、3, 4-ジクロロ-2-ピリジル基、5-メチルー2-ピリジル基、5-メトキシ-2-ピリジル基、5-ヒドロキシ-2-ピリジル基、5-アセトキシ-2-ピリジル基、2-フルオロ-3-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、5-ヨード-3-ピリジル基、2-メチルー3-ピリジル基、5-メチルー3-ピリジル基、5-ブトキシ-3-ピリジル基、5-ヒドロキシ-3-ピリジル基、5-デカノイルオキシ-3-ピリジル基、2-フルオロ-4-ピリジル基、3-メチルー4-ピリジル基、3, 5-ジメチルー4-ピリジル基、2-ペンチルオキシ-4-ピリジル基、2-ヒドロキシ-4-ピリジル基、2-(4-トルイルオキシ)-4-ピリジル基、5-メチルー2-ピラジニル基、5-ヘキシル-2-ピリミジニル基又は6-ヘキシルオキシ-3-ピリダジニル基であり得、好適には、弗素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、特に好適には、3-メトキシ-2-チエニル基である。

上記に於て、 $R^4$  の定義に於ける「同一又は異なって下記置換基群  $\beta$  より選択される置換基を 1 乃至 3 個有する 5 員乃至 6 員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1 又は 2 個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）」は、例えば、3-フルオロ-2-ピロリル基、4-クロロ-2-ピロリル基、5-ブロモ-2-ピロリル基、1-メチル-2-ピロリル基、3-メチル-2-ピロリル基、1-エチル-2-ピロリル基、3, 5-ジメチル-2-ピロリル基、4-メトキシ-2-ピロリル基、2-フルオロ-3-ピロリル基、4-クロロ-3-ピロリル基、1-メチル-3-ピロリル基、1-エチル-3-ピロリル基、1, 4-ジメチル-3-ピロリル基、4-メトキシ-3-ピロリル基、3-フルオロ-2-フリル基、4-クロロ-2-フリル基、5-ブロモ-2-フリル基、3-メチル-2-フリル基、4-メチル-2-フリル基、5-メチル-2-フリル基、3-メトキシ-2-フリル基、2-フルオロ-3-フリル基、4-クロロ-3-フリル基、5-ブロモ-3-フリル基、2-メチル-3-フリル基、2, 4-ジメチル-3-フリル基、5-メトキシ-3-フリル基、3-フルオロ-2-チエニル基、4-クロロ-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基、3, 5-ジメチル-2-チエニル基、3-メトキシ-2-チエニル基、2-フルオロ-3-チエニル基、2, 5-ジフルオロ-3-チエニル基、2-メチル-3-チエニル基、2-ヘキシルオキシ-3-チエニル基、1-メチル-2-イミダゾリル基、1-エチル-2-イミダゾリル基、4-クロロ-1-メチル-2-イミダゾリル基、1, 4-ジメチル-2-イミダゾリル基、4-メトキシ-1-メチル-2-イミダゾリル基、1-メチル-3-ピラゾリル基、1-エチル-3-ピラゾリル基、1-メチル-4-フルオロ-3-ピラゾリル基、1, 4-ジメチル-3-ピラゾリル基、5-メトキシ-3-ピラゾリル基、4-エトキシ-3-ピラゾリル基、4-メチル-2-チアゾリル基、5-メトキシ-2-チアゾリル基、4-フルオロ-3-イソチアゾリル基、4-メチル-3-イソチアゾリル基、4-クロロ-2-オキサゾリル基、5, 6-ジメチル-2-オキサゾリル基、4-ブロモ-3-イソキサゾリル基、5-ブトキシ-3-イソキサゾリル基、3-フルオロ-2-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、3, 4-ジクロロ-2-ピリジル基、5-メチル-2-ピリジル基、5-メトキシ-2-ピリジル基、2-フルオロ-3-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、5-ヨード-3-ピリジル基、2-メチル-3-ピリジル

基、5-メチル-3-ピリジル基、5-ブトキシ-3-ピリジル基、2-フルオロ-4-ピリジル基、3-メチル-4-ピリジル基、3, 5-ジメチル-4-ピリジル基、2-ペンチルオキシ-4-ピリジル基、5-メチル-2-ピラジニル基、5-ヘキシル-2-ピリミジニル基又は6-ヘキシルオキシ-3-ピリダジニル基であり得、好適には、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、更に好適には、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、特に好適には、1-メチル-2-ピロリル基又は3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル基であり、最も好適には、1-メチル-2-ピロリル基である。

上記に於て、 $R^5$  の置換位置は、好適には、ピペラジン環が結合している炭素原子に対してメタ位であり、且つ、置換基 $R^1 - (CH_2)_m - O -$ が結合している炭素原子に対してパラ位である。

上記に於て、 $m$ は好適には1である。

上記に於て、 $n$ は好適には2乃至4の整数であり、更に好適には4である。

上記に於て、 $X$ は好適には炭素原子である。

本発明の化合物(I)は、常法に従って塩にすることができる。例えば、化合物(I)を溶媒中(例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはエーテル類)、相当する酸と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又は燐酸塩等の鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、

エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩又はマレイン酸塩等のカルボン酸塩；又はグルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。

本発明の化合物（I）又はその塩は、分子内に不斉炭素原子を有する場合があります、R配位、S配位である立体異性体が存在する場合があるが、その各々、或はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。そのような立体異性体は、光学分割された原料化合物を用いて化合物（I）を合成するか又は合成した化合物（I）を所望により通常の光学分割又は分離法を用いて光学分割することができる。

本発明の化合物（I）又はその塩は、シス体、トランス体である幾何異性体が存在する場合があるが、その各々、或はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。

また、本発明の化合物（I）又はその塩は、大気中に放置したり、又は再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水がついたり、水和物になる場合があり、そのような水を含む化合物塩も本発明に包含される。

前記一般式（I）を有する化合物に於て、好適には、

（1）  $R^1$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基である化合物、

(2)  $R^1$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基である化合物、

(3)  $R^1$  が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基である化合物、

(4)  $R^1$  が、フェニル基；3-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は、3-メトキシ-2-チエニル基である化合物、

(5)  $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、同一又は異なって、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基である化合物、

(6)  $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、同一又は異なって、水素原子、メチル基又はエチル基である化合物、

- (7)  $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、水素原子である化合物、
- (8)  $R^3$  が、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基である化合物、
- (9)  $R^3$  が、水素原子、メチル基又はエチル基である化合物、
- (10)  $R^3$  が、水素原子である化合物、
- (11)  $R^4$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピラゾリジニル基又は2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピラゾリジニル基又は2-ピペリジル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基である化合物、
- (12)  $R^4$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基である化合物、
- (13)  $R^4$  が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；1-メチル-2-ピロリル基又は3, 5

ージメチルー 4-イソキサゾリル基である化合物、

(14)  $R^4$  が、フェニル基；2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は1-メチルー2-ピロリル基である化合物、

(15)  $R^5$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、 $C_1 - C_4$  アルキル基、 $C_1 - C_4$  アルコキシ基又は $C_2 - C_5$  アルコキシカルボニル基である化合物、

(16)  $R^5$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基である化合物、

(17)  $R^5$  が、水素原子、塩素原子、メチル基又はメトキシ基である化合物、

(18)  $R^5$  が水素原子である化合物、

(19)  $m$ が、1である化合物、

(20)  $n$ が、2乃至4の整数である化合物、

(21)  $n$ が、4である化合物、

(22)  $X$ が炭素原子である化合物が挙げられ、

$R^1$  に関しては、(1) から (4) の順で好適な順位が上り、 $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  に関しては、(5) から (7) の順で好適な順位が上り、 $R^3$  に関しては、(8) から (10) の順で好適な順位が上り、 $R^4$  に関しては (11) から (14) の順で好適な順位が上り、 $R^5$  に関しては (15) から (18) の順で好適な順位が上り、 $n$  に関しては、(20) から (21) の順で好適な順位が上がる。



また、前記一般式 (I) を有する化合物としては、(1) - (4)、(5) - (7)、(8) - (10)、(11) - (14)、(15) - (18)、(19)、(20) - (21) 及び (22) からなる群から2乃至8を選択し、それらを任意に組み合わせたものを挙げることができ、その組み合わせにおける好適な化合物としては、例えば、

(23)  $R^1$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、同一又は異なって、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基であり、

$R^3$  が、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基であり、

$R^4$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピラゾリジニル基又は2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピラゾリジニル基又は2-ピペリジル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、

$R^5$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、 $C_1 - C_4$  アルキル基、 $C_1 - C_4$  アルコキシ基又は  $C_2 - C_5$  アルコキシカルボニル基であり、

nが、2乃至4の整数である化合物、

(24)  $R^1$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、水素原子であり、

$R^3$  が、水素原子であり、

$R^4$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピラゾリジニル基又は2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピラゾリジニル基又は2-ピペリジル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、

$R^5$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であり、

nが、2乃至4の整数である化合物、

(25)  $R^1$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピ

リジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、同一又は異なって、水素原子、メチル基又はエチル基であり、

$R^3$  が、水素原子、メチル基又はエチル基であり、

$R^4$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、

$R^5$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であり、

$n$  が、2乃至4の整数である化合物、

(26)  $R^1$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、水素原子であり、

$R^3$  が、水素原子であり、

$R^4$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル

基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、

$R^5$  が水素原子であり、

$n$  が、2乃至4の整数である化合物、

(27)  $R^1$  が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、水素原子であり、

$R^3$  が、水素原子であり、

$R^4$  が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；1-メチル-2-ピロリル基又は3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル基であり、

$R^5$  が水素原子であり、

$m$  が、1であり、

$n$  が、2乃至4の整数である化合物、

(28)  $R^1$  が、フェニル基；3-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は、3-メトキシ-2-チエニル基であり、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、水素原子であり、

$R^3$  が、水素原子であり、

R<sup>4</sup> が、フェニル基；2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は1-メチル-2-ピロリル基であり、

R<sup>5</sup> が水素原子であり、

mが、1であり、

nが、2乃至4の整数であり、

Xが炭素原子である化合物を挙げることができ、上記に関しては、(23)から(28)の順で好適な順位が上がる。

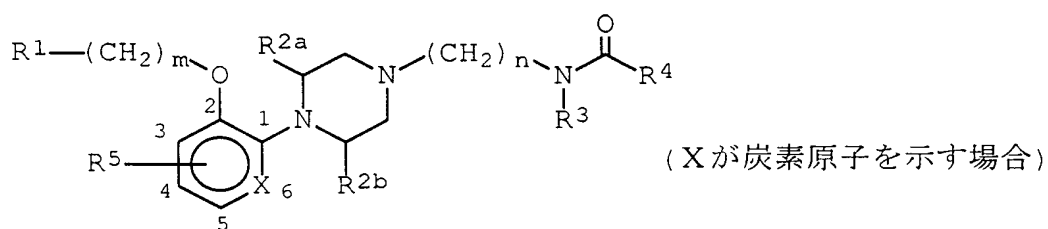
本発明の代表化合物としては、例えば、以下の表に記載する化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

表中の略号は以下の通りである。

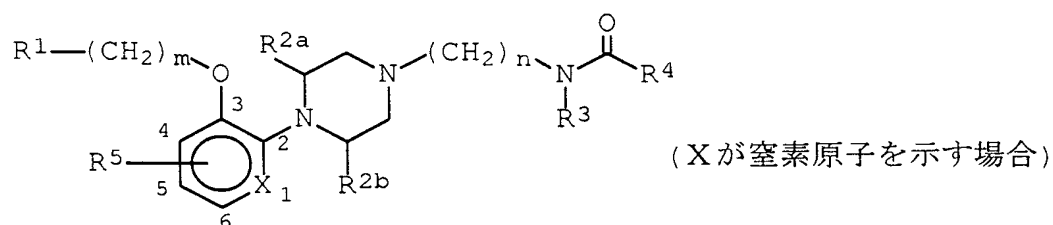
|             |   |            |
|-------------|---|------------|
| A c         | : | アセチル基      |
| B u         | : | ブチル基       |
| E t         | : | エチル基       |
| F u r (2)   | : | 2-フリル基     |
| H x         | : | ヘキシル基      |
| I s o x (4) | : | 4-イソキサゾリル基 |
| M e         | : | メチル基       |
| N p (1)     | : | 1-ナフチル基    |
| N p (2)     | : | 2-ナフチル基    |
| O c t o     | : | オクタノイル基    |
| P h         | : | フェニル基      |
| P i p (2)   | : | 2-ピペリジニル基  |
| P i v       | : | ピバロイル基     |
| P n         | : | ペンチル基      |
| P r         | : | プロピル基      |
| P y r (2)   | : | 2-ピリジル基    |

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| P y r (3)   | : | 3-ピリジル基   |
| P y r (4)   | : | 4-ピリジル基   |
| P y r d (2) | : | 2-ピロリジニル基 |
| P y r r (2) | : | 2-ピロリル基   |
| P y r r (3) | : | 3-ピロリル基   |
| T h i (2)   | : | 2-チエニル基   |
| T h i (3)   | : | 3-チエニル基   |

【表 1】



又は



| Compd No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2a</sup> | R <sup>2b</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | m | n | X |
|-----------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|---|
| 1         | Ph             | H               | H               | H              | Ph             | H              | 1 | 2 | C |
| 2         | Ph             | Me              | H               | H              | Ph             | H              | 1 | 2 | C |
| 3         | Ph             | Me              | Me              | H              | Ph             | H              | 1 | 2 | C |
| 4         | Ph             | H               | H               | Me             | Ph             | H              | 1 | 2 | C |
| 5         | Ph             | H               | H               | H              | Ph             | 5-MeO          | 1 | 2 | C |
| 6         | Ph             | H               | H               | H              | Ph             | H              | 1 | 3 | C |
| 7         | Ph             | H               | H               | H              | Ph             | H              | 1 | 4 | C |

## 29

|    |    |    |    |    |         |      |   |   |   |
|----|----|----|----|----|---------|------|---|---|---|
| 8  | Ph | Me | H  | H  | Ph      | H    | 1 | 4 | C |
| 9  | Ph | Me | Me | H  | Ph      | H    | 1 | 4 | C |
| 10 | Ph | H  | H  | Me | Ph      | H    | 1 | 4 | C |
| 11 | Ph | H  | H  | H  | Ph      | 5-Me | 1 | 4 | C |
| 12 | Ph | H  | H  | H  | Ph      | H    | 2 | 2 | C |
| 13 | Ph | H  | H  | H  | Ph      | H    | 2 | 4 | C |
| 14 | Ph | H  | H  | H  | Ph      | H    | 1 | 2 | N |
| 15 | Ph | Me | H  | H  | Ph      | H    | 1 | 2 | N |
| 16 | Ph | Et | Et | H  | Ph      | H    | 1 | 2 | N |
| 17 | Ph | H  | H  | Me | Ph      | H    | 1 | 2 | N |
| 18 | Ph | H  | H  | H  | Ph      | H    | 1 | 3 | N |
| 19 | Ph | H  | H  | H  | Ph      | H    | 1 | 4 | N |
| 20 | Ph | Me | H  | H  | Ph      | H    | 1 | 4 | N |
| 21 | Ph | Me | Me | H  | Ph      | H    | 1 | 4 | N |
| 22 | Ph | H  | H  | Et | Ph      | H    | 1 | 4 | N |
| 23 | Ph | H  | H  | H  | 3-F-Ph  | H    | 1 | 2 | C |
| 24 | Ph | H  | H  | H  | 3-F-Ph  | H    | 1 | 4 | C |
| 25 | Ph | H  | H  | H  | 3-F-Ph  | H    | 1 | 2 | N |
| 26 | Ph | H  | H  | H  | 3-F-Ph  | H    | 1 | 4 | N |
| 27 | Ph | H  | H  | H  | 4-F-Ph  | H    | 1 | 2 | C |
| 28 | Ph | H  | H  | H  | 4-F-Ph  | H    | 1 | 4 | C |
| 29 | Ph | H  | H  | H  | 4-F-Ph  | H    | 1 | 2 | N |
| 30 | Ph | H  | H  | H  | 4-F-Ph  | H    | 1 | 4 | N |
| 31 | Ph | H  | H  | H  | 2-Cl-Ph | H    | 1 | 2 | C |
| 32 | Ph | H  | H  | H  | 2-Cl-Ph | H    | 1 | 4 | C |
| 33 | Ph | H  | H  | H  | 2-Cl-Ph | H    | 1 | 2 | N |
| 34 | Ph | H  | H  | H  | 2-Cl-Ph | H    | 1 | 4 | N |
| 35 | Ph | H  | H  | H  | 2-Br-Ph | H    | 1 | 2 | C |
| 36 | Ph | H  | H  | H  | 2-Br-Ph | H    | 1 | 4 | C |

## 30

|    |    |   |   |   |          |   |   |   |   |
|----|----|---|---|---|----------|---|---|---|---|
| 37 | Ph | H | H | H | 2-I-Ph   | H | 1 | 2 | C |
| 38 | Ph | H | H | H | 2-I-Ph   | H | 1 | 4 | C |
| 39 | Ph | H | H | H | 2-Me-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 40 | Ph | H | H | H | 2-Me-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 41 | Ph | H | H | H | 2-Me-Ph  | H | 1 | 2 | N |
| 42 | Ph | H | H | H | 2-Me-Ph  | H | 1 | 4 | N |
| 43 | Ph | H | H | H | 3-Me-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 44 | Ph | H | H | H | 3-Me-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 45 | Ph | H | H | H | 3-Me-Ph  | H | 1 | 2 | N |
| 46 | Ph | H | H | H | 3-Me-Ph  | H | 1 | 4 | N |
| 47 | Ph | H | H | H | 4-Me-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 48 | Ph | H | H | H | 4-Me-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 49 | Ph | H | H | H | 4-Me-Ph  | H | 1 | 2 | N |
| 50 | Ph | H | H | H | 4-Me-Ph  | H | 1 | 4 | N |
| 51 | Ph | H | H | H | 2-Et-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 52 | Ph | H | H | H | 2-Et-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 53 | Ph | H | H | H | 3-Et-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 54 | Ph | H | H | H | 3-Et-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 55 | Ph | H | H | H | 4-Et-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 56 | Ph | H | H | H | 4-Et-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 57 | Ph | H | H | H | 4-Pr-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 58 | Ph | H | H | H | 4-Pr-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 59 | Ph | H | H | H | 4-Bu-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 60 | Ph | H | H | H | 4-Bu-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 61 | Ph | H | H | H | 2-MeO-Ph | H | 1 | 2 | C |
| 62 | Ph | H | H | H | 2-MeO-Ph | H | 1 | 4 | C |
| 63 | Ph | H | H | H | 2-MeO-Ph | H | 1 | 2 | N |
| 64 | Ph | H | H | H | 2-MeO-Ph | H | 1 | 4 | N |
| 65 | Ph | H | H | H | 3-MeO-Ph | H | 1 | 2 | C |



## 31

|    |    |   |   |   |                |   |   |   |   |
|----|----|---|---|---|----------------|---|---|---|---|
| 66 | Ph | H | H | H | 3-MeO-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 67 | Ph | H | H | H | 3-MeO-Ph       | H | 1 | 2 | N |
| 68 | Ph | H | H | H | 3-MeO-Ph       | H | 1 | 4 | N |
| 69 | Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 70 | Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 71 | Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph       | H | 1 | 2 | N |
| 72 | Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph       | H | 1 | 4 | N |
| 73 | Ph | H | H | H | 2-EtO-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 74 | Ph | H | H | H | 2-EtO-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 75 | Ph | H | H | H | 3-EtO-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 76 | Ph | H | H | H | 3-EtO-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 77 | Ph | H | H | H | 4-EtO-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 78 | Ph | H | H | H | 4-EtO-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 79 | Ph | H | H | H | 2-PnO-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 80 | Ph | H | H | H | 2-PnO-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 81 | Ph | H | H | H | 3-HxO-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 82 | Ph | H | H | H | 3-HxO-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 83 | Ph | H | H | H | 3-Cl-4-F-Ph    | H | 1 | 2 | C |
| 84 | Ph | H | H | H | 3-Cl-4-F-Ph    | H | 1 | 4 | C |
| 85 | Ph | H | H | H | 3,4-diCl-Ph    | H | 1 | 2 | C |
| 86 | Ph | H | H | H | 3,4-diCl-Ph    | H | 1 | 4 | C |
| 87 | Ph | H | H | H | 2,4-diMeO-Ph   | H | 1 | 2 | C |
| 88 | Ph | H | H | H | 2,4-diMeO-Ph   | H | 1 | 4 | C |
| 89 | Ph | H | H | H | 3,4,5-triMe-Ph | H | 1 | 2 | C |
| 90 | Ph | H | H | H | 3,4,5-triMe-Ph | H | 1 | 4 | C |
| 91 | Ph | H | H | H | Np(1)          | H | 1 | 2 | C |
| 92 | Ph | H | H | H | Np(1)          | H | 1 | 4 | C |
| 93 | Ph | H | H | H | Np(1)          | H | 1 | 2 | N |
| 94 | Ph | H | H | H | Np(1)          | H | 1 | 4 | N |

## 32

|     |    |    |    |    |              |       |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|--------------|-------|---|---|---|
| 95  | Ph | H  | H  | H  | Np(2)        | H     | 1 | 2 | C |
| 96  | Ph | H  | H  | H  | Np(2)        | H     | 1 | 4 | C |
| 97  | Ph | H  | H  | H  | Np(2)        | H     | 1 | 2 | N |
| 98  | Ph | H  | H  | H  | Np(2)        | H     | 1 | 4 | N |
| 99  | Ph | H  | H  | H  | Pyrd(2)      | H     | 1 | 2 | C |
| 100 | Ph | H  | H  | H  | Pyrd(2)      | H     | 1 | 4 | C |
| 101 | Ph | H  | H  | H  | Pyrd(2)      | H     | 1 | 2 | N |
| 102 | Ph | H  | H  | H  | Pyrd(2)      | H     | 1 | 4 | N |
| 103 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pyrd(2) | H     | 1 | 2 | C |
| 104 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pyrd(2) | H     | 1 | 4 | C |
| 105 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pyrd(2) | H     | 1 | 2 | N |
| 106 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pyrd(2) | H     | 1 | 4 | N |
| 107 | Ph | H  | H  | H  | Pip(2)       | H     | 1 | 2 | C |
| 108 | Ph | H  | H  | H  | Pip(2)       | H     | 1 | 4 | C |
| 109 | Ph | H  | H  | H  | Pip(2)       | H     | 1 | 2 | N |
| 110 | Ph | H  | H  | H  | Pip(2)       | H     | 1 | 4 | N |
| 111 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pip(2)  | H     | 1 | 2 | C |
| 112 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pip(2)  | H     | 1 | 4 | C |
| 113 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pip(2)  | H     | 1 | 2 | N |
| 114 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pip(2)  | H     | 1 | 4 | N |
| 115 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)      | H     | 1 | 2 | C |
| 116 | Ph | Me | H  | H  | Pyrr(2)      | H     | 1 | 2 | C |
| 117 | Ph | H  | Me | H  | Pyrr(2)      | H     | 1 | 2 | C |
| 118 | Ph | H  | H  | Et | Pyrr(2)      | H     | 1 | 2 | C |
| 119 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)      | 4-F   | 1 | 2 | C |
| 120 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)      | 4-Cl  | 1 | 2 | C |
| 121 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)      | 5-Me  | 1 | 2 | C |
| 122 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)      | 5-MeO | 1 | 2 | C |
| 123 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)      | H     | 1 | 3 | C |

## 33

|     |    |    |    |    |                   |         |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|-------------------|---------|---|---|---|
| 124 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)           | H       | 1 | 4 | C |
| 125 | Ph | Me | H  | H  | Pyrr(2)           | H       | 1 | 4 | C |
| 126 | Ph | H  | Me | H  | Pyrr(2)           | H       | 1 | 4 | C |
| 127 | Ph | H  | H  | Pr | Pyrr(2)           | H       | 1 | 4 | C |
| 128 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)           | 5-MeOCO | 1 | 4 | C |
| 129 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)           | 5-EtOCO | 1 | 4 | C |
| 130 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)           | 5-BuOCO | 1 | 4 | C |
| 131 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)           | 5-HxOCO | 1 | 4 | C |
| 132 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)           | H       | 1 | 2 | N |
| 133 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(2)           | H       | 1 | 4 | N |
| 134 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pyrr(2)      | H       | 1 | 2 | C |
| 135 | Ph | H  | H  | H  | 3-F-1-Me-Pyrr(2)  | H       | 1 | 2 | C |
| 136 | Ph | H  | H  | H  | 4-F-1-Me-Pyrr(2)  | H       | 1 | 2 | C |
| 137 | Ph | H  | H  | H  | 4-Cl-1-Me-Pyrr(2) | H       | 1 | 2 | C |
| 138 | Ph | H  | H  | H  | 1,4-diMe-Pyrr(2)  | H       | 1 | 2 | C |
| 139 | Ph | H  | H  | H  | 1,5-diMe-Pyrr(2)  | H       | 1 | 2 | C |
| 140 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pyrr(2)      | H       | 1 | 3 | C |
| 141 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pyrr(2)      | H       | 1 | 4 | C |
| 142 | Ph | H  | H  | H  | 3-F-1-Me-Pyrr(2)  | H       | 1 | 4 | C |
| 143 | Ph | H  | H  | H  | 4-F-1-Me-Pyrr(2)  | H       | 1 | 4 | C |
| 144 | Ph | H  | H  | H  | 4-Cl-1-Me-Pyrr(2) | H       | 1 | 4 | C |
| 145 | Ph | H  | H  | H  | 1,4-diMe-Pyrr(2)  | H       | 1 | 4 | C |
| 146 | Ph | H  | H  | H  | 1,5-diMe-Pyrr(2)  | H       | 1 | 4 | C |
| 147 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pyrr(2)      | H       | 1 | 2 | N |
| 148 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pyrr(2)      | H       | 1 | 3 | N |
| 149 | Ph | H  | H  | H  | 1-Me-Pyrr(2)      | H       | 1 | 4 | N |
| 150 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(3)           | H       | 1 | 2 | C |
| 151 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(3)           | H       | 1 | 3 | C |
| 152 | Ph | H  | H  | H  | Pyrr(3)           | H       | 1 | 4 | C |

34

|     |    |    |    |   |                   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|---|-------------------|---|---|---|---|
| 153 | Ph | H  | H  | H | Pyrr(3)           | H | 1 | 2 | N |
| 154 | Ph | H  | H  | H | Pyrr(3)           | H | 1 | 4 | N |
| 155 | Ph | H  | H  | H | 1-Me-Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 156 | Ph | H  | H  | H | 4-F-1-Me-Pyrr(3)  | H | 1 | 2 | C |
| 157 | Ph | H  | H  | H | 4-Cl-1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 158 | Ph | H  | H  | H | 1,4-diMe-Pyrr(3)  | H | 1 | 2 | C |
| 159 | Ph | H  | H  | H | 1,5-diMe-Pyrr(3)  | H | 1 | 2 | C |
| 160 | Ph | H  | H  | H | 1-Me-Pyrr(3)      | H | 1 | 3 | C |
| 161 | Ph | H  | H  | H | 1-Me-Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 162 | Ph | H  | H  | H | 4-F-1-Me-Pyrr(3)  | H | 1 | 4 | C |
| 163 | Ph | H  | H  | H | 4-Cl-1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 164 | Ph | H  | H  | H | 1,4-diMe-Pyrr(3)  | H | 1 | 4 | C |
| 165 | Ph | H  | H  | H | 1,5-diMe-Pyrr(3)  | H | 1 | 4 | C |
| 166 | Ph | H  | H  | H | 1-Me-Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | N |
| 167 | Ph | H  | H  | H | 1-Me-Pyrr(3)      | H | 1 | 3 | N |
| 168 | Ph | H  | H  | H | 1-Me-Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | N |
| 169 | Ph | H  | H  | H | Thi(2)            | H | 1 | 2 | C |
| 170 | Ph | Me | Me | H | Thi(2)            | H | 1 | 4 | C |
| 171 | Ph | H  | H  | H | Thi(2)            | H | 1 | 4 | C |
| 172 | Ph | H  | H  | H | Thi(2)            | H | 1 | 2 | N |
| 173 | Ph | H  | H  | H | Thi(2)            | H | 1 | 4 | N |
| 174 | Ph | H  | H  | H | Thi(3)            | H | 1 | 2 | C |
| 175 | Ph | H  | H  | H | Thi(2)            | H | 1 | 3 | N |
| 176 | Ph | H  | H  | H | Thi(3)            | H | 1 | 4 | C |
| 177 | Ph | H  | H  | H | Thi(3)            | H | 1 | 2 | N |
| 178 | Ph | H  | H  | H | Thi(3)            | H | 1 | 4 | N |
| 179 | Ph | H  | H  | H | Pyr(2)            | H | 1 | 2 | C |
| 180 | Ph | H  | H  | H | Pyr(2)            | H | 1 | 3 | C |
| 181 | Ph | H  | H  | H | Pyr(2)            | H | 1 | 4 | C |

## 35

|     |        |    |   |    |              |       |   |   |   |
|-----|--------|----|---|----|--------------|-------|---|---|---|
| 182 | Ph     | H  | H | H  | Pyr(2)       | H     | 1 | 2 | N |
| 183 | Ph     | H  | H | H  | Pyr(2)       | H     | 1 | 4 | N |
| 184 | Ph     | H  | H | H  | Pyr(3)       | H     | 1 | 2 | C |
| 185 | Ph     | H  | H | H  | Pyr(3)       | H     | 1 | 3 | C |
| 186 | Ph     | H  | H | H  | Pyr(3)       | H     | 1 | 4 | C |
| 187 | Ph     | H  | H | H  | Pyr(3)       | H     | 1 | 2 | N |
| 188 | Ph     | H  | H | H  | Pyr(3)       | H     | 1 | 4 | N |
| 189 | Ph     | H  | H | H  | Pyr(4)       | H     | 1 | 2 | C |
| 190 | Ph     | H  | H | H  | Pyr(4)       | H     | 1 | 3 | C |
| 191 | Ph     | H  | H | H  | Pyr(4)       | H     | 1 | 4 | C |
| 192 | Ph     | H  | H | H  | Pyr(4)       | H     | 1 | 2 | N |
| 193 | Ph     | H  | H | H  | Pyr(4)       | H     | 1 | 4 | N |
| 194 | 2-F-Ph | H  | H | H  | Ph           | H     | 1 | 2 | C |
| 195 | 2-F-Ph | H  | H | H  | Ph           | H     | 1 | 4 | C |
| 196 | 2-F-Ph | H  | H | H  | Pyrr(2)      | H     | 1 | 2 | C |
| 197 | 2-F-Ph | H  | H | H  | Pyrr(2)      | H     | 1 | 4 | C |
| 198 | 2-F-Ph | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(2) | H     | 1 | 2 | C |
| 199 | 2-F-Ph | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(2) | H     | 1 | 4 | C |
| 200 | 2-F-Ph | H  | H | H  | Pyrr(3)      | H     | 1 | 2 | C |
| 201 | 2-F-Ph | H  | H | H  | Pyrr(3)      | H     | 1 | 4 | C |
| 202 | 2-F-Ph | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(3) | H     | 1 | 2 | C |
| 203 | 2-F-Ph | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(3) | H     | 1 | 4 | C |
| 204 | 3-F-Ph | H  | H | H  | Ph           | H     | 1 | 2 | C |
| 205 | 3-F-Ph | Me | H | H  | Ph           | H     | 1 | 2 | C |
| 206 | 3-F-Ph | H  | H | H  | Ph           | H     | 1 | 4 | C |
| 207 | 3-F-Ph | H  | H | Me | Ph           | H     | 1 | 4 | C |
| 208 | 3-F-Ph | H  | H | H  | Ph           | 4-MeO | 1 | 4 | C |
| 209 | 3-F-Ph | H  | H | H  | Ph           | H     | 1 | 2 | N |
| 210 | 3-F-Ph | H  | H | H  | Ph           | H     | 1 | 4 | N |

## 36

|     |        |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|--------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 211 | 3-F-Ph | H | H | H | 4-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 212 | 3-F-Ph | H | H | H | 4-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 213 | 3-F-Ph | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 214 | 3-F-Ph | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 215 | 3-F-Ph | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 216 | 3-F-Ph | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 217 | 3-F-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 218 | 3-F-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 219 | 3-F-Ph | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 2 | C |
| 220 | 3-F-Ph | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 4 | C |
| 221 | 3-F-Ph | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 2 | N |
| 222 | 3-F-Ph | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 4 | N |
| 223 | 3-F-Ph | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 2 | C |
| 224 | 3-F-Ph | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 4 | C |
| 225 | 3-F-Ph | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 2 | N |
| 226 | 3-F-Ph | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 4 | N |
| 227 | 3-F-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 228 | 3-F-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 229 | 3-F-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | N |
| 230 | 3-F-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | N |
| 231 | 3-F-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 2 | C |
| 232 | 3-F-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 4 | C |
| 233 | 3-F-Ph | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 234 | 3-F-Ph | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 235 | 3-F-Ph | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 2 | N |
| 236 | 3-F-Ph | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 4 | N |
| 237 | 3-F-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 2 | C |
| 238 | 3-F-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 4 | C |
| 239 | 3-F-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |

37

|     |        |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|-----|--------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 240 | 3-F-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 241 | 3-F-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | N |
| 242 | 3-F-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | N |
| 243 | 3-F-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 244 | 3-F-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 245 | 3-F-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | N |
| 246 | 3-F-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | N |
| 247 | 3-F-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 248 | 3-F-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 249 | 3-F-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | N |
| 250 | 3-F-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | N |
| 251 | 3-F-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 252 | 3-F-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 253 | 3-F-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | N |
| 254 | 3-F-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | N |
| 255 | 3-F-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 256 | 3-F-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 3 | C |
| 257 | 3-F-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 258 | 3-F-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | N |
| 259 | 3-F-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | N |
| 260 | 3-F-Ph | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 261 | 3-F-Ph | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 3 | C |
| 262 | 3-F-Ph | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 263 | 3-F-Ph | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | N |
| 264 | 3-F-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 265 | 3-F-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 3 | C |
| 266 | 3-F-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 267 | 3-F-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | N |
| 268 | 3-F-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | N |

## 38

|     |         |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|---------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 269 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 270 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 3 | C |
| 271 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 272 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 2 | N |
| 273 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 4 | N |
| 274 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 275 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 3 | C |
| 276 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 277 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 2 | N |
| 278 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | N |
| 279 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | C |
| 280 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 3 | C |
| 281 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | C |
| 282 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | N |
| 283 | 3-F-Ph  | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | N |
| 284 | 4-Cl-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 285 | 4-Cl-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 286 | 4-Cl-Ph | H | H | H | 4-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 287 | 4-Cl-Ph | H | H | H | 4-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 288 | 4-Cl-Ph | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 289 | 4-Cl-Ph | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 290 | 4-Cl-Ph | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 291 | 4-Cl-Ph | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 292 | 4-Cl-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 293 | 4-Cl-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 294 | 4-Cl-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 295 | 4-Cl-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 296 | 4-Cl-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 2 | C |
| 297 | 4-Cl-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 4 | C |



|     |             |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|-----|-------------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 298 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 299 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 300 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 301 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 302 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 303 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 304 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pyr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 305 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pyr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 306 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Pyr(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 307 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Pyr(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 308 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pyr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 309 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pyr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 310 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 311 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 312 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 313 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 314 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 315 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 316 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 317 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 318 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Pyr(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 319 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Pyr(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 320 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Pyr(4)           | H | 1 | 2 | C |
| 321 | 4-Cl-Ph     | H | H | H | Pyr(4)           | H | 1 | 4 | C |
| 322 | 2,4-diCl-Ph | H | H | H | Ph               | H | 1 | 2 | C |
| 323 | 2,4-diCl-Ph | H | H | H | Ph               | H | 1 | 4 | C |
| 324 | 2,4-diCl-Ph | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 325 | 2,4-diCl-Ph | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 326 | 2,4-diCl-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyr(2)      | H | 1 | 2 | C |

40

|     |               |    |   |    |              |   |   |   |   |
|-----|---------------|----|---|----|--------------|---|---|---|---|
| 327 | 2,4-diCl-Ph   | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 328 | 2,4-diCl-Ph   | H  | H | H  | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 329 | 2,4-diCl-Ph   | H  | H | H  | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 330 | 2,4-diCl-Ph   | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 331 | 2,4-diCl-Ph   | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 332 | 2,4,6-triF-Ph | H  | H | H  | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 333 | 2,4,6-triF-Ph | H  | H | H  | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 334 | 2,4,6-triF-Ph | H  | H | H  | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 335 | 2,4,6-triF-Ph | H  | H | H  | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 336 | 2,4,6-triF-Ph | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 337 | 2,4,6-triF-Ph | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 338 | 2,4,6-triF-Ph | H  | H | H  | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 339 | 2,4,6-triF-Ph | H  | H | H  | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 340 | 2,4,6-triF-Ph | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 341 | 2,4,6-triF-Ph | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 342 | 3-Me-Ph       | H  | H | H  | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 343 | 3-Me-Ph       | H  | H | H  | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 344 | 3-Me-Ph       | H  | H | H  | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 345 | 3-Me-Ph       | H  | H | H  | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 346 | 3-Me-Ph       | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 347 | 3-Me-Ph       | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 348 | 3-Me-Ph       | H  | H | H  | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 349 | 3-Me-Ph       | H  | H | H  | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 350 | 3-Me-Ph       | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 351 | 3-Me-Ph       | H  | H | H  | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 352 | 4-Me-Ph       | H  | H | H  | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 353 | 4-Me-Ph       | Me | H | H  | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 354 | 4-Me-Ph       | H  | H | H  | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 355 | 4-Me-Ph       | H  | H | Me | Ph           | H | 1 | 4 | C |

41

|     |         |   |   |   |              |       |   |   |   |
|-----|---------|---|---|---|--------------|-------|---|---|---|
| 356 | 4-Me-Ph | H | H | H | Ph           | 4-MeO | 1 | 4 | C |
| 357 | 4-Me-Ph | H | H | H | Ph           | H     | 1 | 2 | N |
| 358 | 4-Me-Ph | H | H | H | Ph           | H     | 1 | 4 | N |
| 359 | 4-Me-Ph | H | H | H | 4-F-Ph       | H     | 1 | 2 | C |
| 360 | 4-Me-Ph | H | H | H | 4-F-Ph       | H     | 1 | 4 | C |
| 361 | 4-Me-Ph | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H     | 1 | 2 | C |
| 362 | 4-Me-Ph | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H     | 1 | 4 | C |
| 363 | 4-Me-Ph | H | H | H | 4-Me-Ph      | H     | 1 | 2 | C |
| 364 | 4-Me-Ph | H | H | H | 4-Me-Ph      | H     | 1 | 4 | C |
| 365 | 4-Me-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H     | 1 | 2 | C |
| 366 | 4-Me-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H     | 1 | 4 | C |
| 367 | 4-Me-Ph | H | H | H | Np(1)        | H     | 1 | 2 | C |
| 368 | 4-Me-Ph | H | H | H | Np(1)        | H     | 1 | 4 | C |
| 369 | 4-Me-Ph | H | H | H | Np(2)        | H     | 1 | 2 | C |
| 370 | 4-Me-Ph | H | H | H | Np(2)        | H     | 1 | 4 | C |
| 371 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H     | 1 | 2 | C |
| 372 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H     | 1 | 4 | C |
| 373 | 4-Me-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H     | 1 | 2 | C |
| 374 | 4-Me-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H     | 1 | 4 | C |
| 375 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pip(2)       | H     | 1 | 2 | C |
| 376 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pip(2)       | H     | 1 | 4 | C |
| 377 | 4-Me-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H     | 1 | 2 | C |
| 378 | 4-Me-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H     | 1 | 4 | C |
| 379 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H     | 1 | 2 | C |
| 380 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H     | 1 | 4 | C |
| 381 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H     | 1 | 2 | N |
| 382 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H     | 1 | 4 | N |
| 383 | 4-Me-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H     | 1 | 2 | C |
| 384 | 4-Me-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H     | 1 | 4 | C |

42

|     |         |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|-----|---------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 385 | 4-Me-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | N |
| 386 | 4-Me-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | N |
| 387 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 388 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 389 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | N |
| 390 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | N |
| 391 | 4-Me-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 392 | 4-Me-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 393 | 4-Me-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | N |
| 394 | 4-Me-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | N |
| 395 | 4-Me-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 396 | 4-Me-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 3 | C |
| 397 | 4-Me-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 398 | 4-Me-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | N |
| 399 | 4-Me-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | N |
| 400 | 4-Me-Ph | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 401 | 4-Me-Ph | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 3 | C |
| 402 | 4-Me-Ph | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 403 | 4-Me-Ph | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | N |
| 404 | 4-Me-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 405 | 4-Me-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 3 | C |
| 406 | 4-Me-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 407 | 4-Me-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | N |
| 408 | 4-Me-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | N |
| 409 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 410 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 3 | C |
| 411 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 412 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 2 | N |
| 413 | 4-Me-Ph | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 4 | N |

## 43

|     |             |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|-------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 414 | 4-Me-Ph     | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 415 | 4-Me-Ph     | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 3 | C |
| 416 | 4-Me-Ph     | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 417 | 4-Me-Ph     | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 2 | N |
| 418 | 4-Me-Ph     | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | N |
| 419 | 4-Me-Ph     | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | C |
| 420 | 4-Me-Ph     | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 3 | C |
| 421 | 4-Me-Ph     | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | C |
| 422 | 4-Me-Ph     | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | N |
| 423 | 4-Me-Ph     | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | N |
| 424 | 3,4-diMe-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 425 | 3,4-diMe-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 426 | 3,4-diMe-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 427 | 3,4-diMe-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 428 | 3,4-diMe-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 429 | 3,4-diMe-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 430 | 3,4-diMe-Ph | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 431 | 3,4-diMe-Ph | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 432 | 3,4-diMe-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 433 | 3,4-diMe-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 434 | 2-MeO-Ph    | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 435 | 2-MeO-Ph    | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 436 | 2-MeO-Ph    | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 437 | 2-MeO-Ph    | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 438 | 2-MeO-Ph    | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 439 | 2-MeO-Ph    | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 440 | 2-MeO-Ph    | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 441 | 2-MeO-Ph    | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 442 | 2-MeO-Ph    | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |

44

|     |          |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|----------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 443 | 2-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyr(3)  | H | 1 | 4 | C |
| 444 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 445 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 3 | C |
| 446 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 447 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | N |
| 448 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | N |
| 449 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Ph           | H | 2 | 2 | C |
| 450 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Ph           | H | 2 | 4 | C |
| 451 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 452 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 453 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 3-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 454 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 3-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 455 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 456 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 457 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 458 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 459 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 2,4-diMe-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 460 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 2,4-diMe-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 461 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 462 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 463 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 3,5-diMeO-Ph | H | 1 | 2 | C |
| 464 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 3,5-diMeO-Ph | H | 1 | 4 | C |
| 465 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 2 | C |
| 466 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 4 | C |
| 467 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 2 | C |
| 468 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 4 | C |
| 469 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 470 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 471 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 2 | C |

45

|     |          |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|-----|----------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 472 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 473 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 474 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 475 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 476 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 477 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 478 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 3 | C |
| 479 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 480 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | N |
| 481 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | N |
| 482 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 483 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 3 | C |
| 484 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 485 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1,4-diMe-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 486 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1,4-diMe-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 487 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 488 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 3 | C |
| 489 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 490 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | N |
| 491 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | N |
| 492 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 493 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 3 | C |
| 494 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 495 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1,4-diMe-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 496 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1,4-diMe-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 497 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 498 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 499 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 500 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 3 | C |

46

|     |          |   |   |   |                |   |   |   |   |
|-----|----------|---|---|---|----------------|---|---|---|---|
| 501 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(2)         | H | 1 | 4 | C |
| 502 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(2)         | H | 1 | 2 | N |
| 503 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(2)         | H | 1 | 4 | N |
| 504 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(3)         | H | 1 | 2 | C |
| 505 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(3)         | H | 1 | 3 | C |
| 506 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(3)         | H | 1 | 4 | C |
| 507 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(3)         | H | 1 | 2 | N |
| 508 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(3)         | H | 1 | 4 | N |
| 509 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyr(2)         | H | 1 | 2 | C |
| 510 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyr(2)         | H | 1 | 4 | C |
| 511 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyr(3)         | H | 1 | 2 | C |
| 512 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyr(3)         | H | 1 | 4 | C |
| 513 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyr(4)         | H | 1 | 2 | C |
| 514 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyr(4)         | H | 1 | 4 | C |
| 515 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Ph             | H | 1 | 2 | C |
| 516 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Ph             | H | 1 | 3 | C |
| 517 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Ph             | H | 1 | 4 | C |
| 518 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Ph             | H | 1 | 2 | N |
| 519 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Ph             | H | 1 | 4 | N |
| 520 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 2-F-Ph         | H | 1 | 2 | C |
| 521 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 2-F-Ph         | H | 1 | 4 | C |
| 522 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 3-Cl-Ph        | H | 1 | 2 | C |
| 523 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 3-Cl-Ph        | H | 1 | 4 | C |
| 524 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 2,4-diCl-Ph    | H | 1 | 2 | C |
| 525 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 2,4-diCl-Ph    | H | 1 | 4 | C |
| 526 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 2-Me-Ph        | H | 1 | 2 | C |
| 527 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 2-Me-Ph        | H | 1 | 4 | C |
| 528 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 2,4,6-triMe-Ph | H | 1 | 2 | C |
| 529 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 2,4,6-triMe-Ph | H | 1 | 4 | C |



47

|     |          |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|-----|----------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 530 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 3-MeO-Ph         | H | 1 | 2 | C |
| 531 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 3-MeO-Ph         | H | 1 | 4 | C |
| 532 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Np(1)            | H | 1 | 2 | C |
| 533 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Np(1)            | H | 1 | 4 | C |
| 534 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Np(2)            | H | 1 | 2 | C |
| 535 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Np(2)            | H | 1 | 4 | C |
| 536 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 537 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 538 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 539 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 540 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 541 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 542 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 543 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 544 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 545 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 546 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 547 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 548 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 549 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 550 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 551 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 552 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 553 | 4-MeO-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 554 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 555 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 556 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | N |
| 557 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | N |
| 558 | 4-MeO-Ph | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | C |

48

|     |              |   |   |   |             |   |   |   |   |
|-----|--------------|---|---|---|-------------|---|---|---|---|
| 559 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 560 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(3)      | H | 1 | 2 | N |
| 561 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(3)      | H | 1 | 4 | N |
| 562 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Pyr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 563 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Pyr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 564 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Pyr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 565 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Pyr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 566 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Pyr(4)      | H | 1 | 2 | C |
| 567 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Pyr(4)      | H | 1 | 4 | C |
| 568 | 2,4-diMeO-Ph | H | H | H | Ph          | H | 1 | 2 | C |
| 569 | 2,4-diMeO-Ph | H | H | H | Ph          | H | 1 | 4 | C |
| 570 | 2,4-diMeO-Ph | H | H | H | Pyr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 571 | 2,4-diMeO-Ph | H | H | H | Pyr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 572 | 2,4-diMeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 573 | 2,4-diMeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 574 | 2,4-diMeO-Ph | H | H | H | Pyr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 575 | 2,4-diMeO-Ph | H | H | H | Pyr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 576 | 2,4-diMeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 577 | 2,4-diMeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 578 | 2-HO-Ph      | H | H | H | Ph          | H | 1 | 2 | C |
| 579 | 2-HO-Ph      | H | H | H | Ph          | H | 1 | 4 | C |
| 580 | 2-HO-Ph      | H | H | H | Pyr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 581 | 2-HO-Ph      | H | H | H | Pyr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 582 | 2-HO-Ph      | H | H | H | 1-Me-Pyr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 583 | 2-HO-Ph      | H | H | H | 1-Me-Pyr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 584 | 2-HO-Ph      | H | H | H | Pyr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 585 | 2-HO-Ph      | H | H | H | Pyr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 586 | 2-HO-Ph      | H | H | H | 1-Me-Pyr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 587 | 2-HO-Ph      | H | H | H | 1-Me-Pyr(3) | H | 1 | 4 | C |

|     |         |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|---------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 588 | 3-HO-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 589 | 3-HO-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 590 | 3-HO-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | N |
| 591 | 3-HO-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | N |
| 592 | 3-HO-Ph | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 593 | 3-HO-Ph | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 594 | 3-HO-Ph | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 595 | 3-HO-Ph | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 596 | 3-HO-Ph | H | H | H | 2,4-diCl-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 597 | 3-HO-Ph | H | H | H | 2,4-diCl-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 598 | 3-HO-Ph | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 599 | 3-HO-Ph | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 600 | 3-HO-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 601 | 3-HO-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 602 | 3-HO-Ph | H | H | H | 4-PrO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 603 | 3-HO-Ph | H | H | H | 4-PrO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 604 | 3-HO-Ph | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 2 | C |
| 605 | 3-HO-Ph | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 4 | C |
| 606 | 3-HO-Ph | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 2 | C |
| 607 | 3-HO-Ph | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 4 | C |
| 608 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 609 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 610 | 3-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 2 | C |
| 611 | 3-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 4 | C |
| 612 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 613 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 614 | 3-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 2 | C |
| 615 | 3-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 4 | C |
| 616 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |

## 50

|     |         |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|-----|---------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 617 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 618 | 3-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 619 | 3-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 620 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 621 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 622 | 3-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 623 | 3-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 624 | 3-HO-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 625 | 3-HO-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 626 | 3-HO-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 627 | 3-HO-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 628 | 3-HO-Ph | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 629 | 3-HO-Ph | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 630 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 631 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 632 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pyr(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 633 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pyr(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 634 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pyr(4)           | H | 1 | 2 | C |
| 635 | 3-HO-Ph | H | H | H | Pyr(4)           | H | 1 | 4 | C |
| 636 | 4-HO-Ph | H | H | H | Ph               | H | 1 | 2 | C |
| 637 | 4-HO-Ph | H | H | H | Ph               | H | 1 | 4 | C |
| 638 | 4-HO-Ph | H | H | H | Ph               | H | 1 | 2 | N |
| 639 | 4-HO-Ph | H | H | H | Ph               | H | 1 | 4 | N |
| 640 | 4-HO-Ph | H | H | H | 3-F-Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 641 | 4-HO-Ph | H | H | H | 3-F-Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 642 | 4-HO-Ph | H | H | H | 2,4-diF-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 643 | 4-HO-Ph | H | H | H | 2,4-diF-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 644 | 4-HO-Ph | H | H | H | 4-Cl-Ph          | H | 1 | 2 | C |
| 645 | 4-HO-Ph | H | H | H | 4-Cl-Ph          | H | 1 | 4 | C |

51

|     |         |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|-----|---------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 646 | 4-HO-Ph | H | H | H | 2-Me-Ph          | H | 1 | 2 | C |
| 647 | 4-HO-Ph | H | H | H | 2-Me-Ph          | H | 1 | 4 | C |
| 648 | 4-HO-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph         | H | 1 | 2 | C |
| 649 | 4-HO-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph         | H | 1 | 4 | C |
| 650 | 4-HO-Ph | H | H | H | 3-PrO-Ph         | H | 1 | 2 | C |
| 651 | 4-HO-Ph | H | H | H | 3-PrO-Ph         | H | 1 | 4 | C |
| 652 | 4-HO-Ph | H | H | H | Np(1)            | H | 1 | 2 | C |
| 653 | 4-HO-Ph | H | H | H | Np(1)            | H | 1 | 4 | C |
| 654 | 4-HO-Ph | H | H | H | Np(2)            | H | 1 | 2 | C |
| 655 | 4-HO-Ph | H | H | H | Np(2)            | H | 1 | 4 | C |
| 656 | 4-HO-Ph | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 657 | 4-HO-Ph | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 658 | 4-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 659 | 4-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 660 | 4-HO-Ph | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 661 | 4-HO-Ph | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 662 | 4-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 663 | 4-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 664 | 4-HO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 665 | 4-HO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 666 | 4-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 667 | 4-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 668 | 4-HO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 669 | 4-HO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 670 | 4-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 671 | 4-HO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 672 | 4-HO-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 673 | 4-HO-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 674 | 4-HO-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |

|     |            |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 675 | 4-HO-Ph    | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 676 | 4-HO-Ph    | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 677 | 4-HO-Ph    | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 678 | 4-HO-Ph    | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 679 | 4-HO-Ph    | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 680 | 4-HO-Ph    | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 681 | 4-HO-Ph    | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 682 | 4-HO-Ph    | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | C |
| 683 | 4-HO-Ph    | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | C |
| 684 | 2-Ac-O-Ph  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 685 | 2-Ac-O-Ph  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 686 | 2-Ac-O-Ph  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 687 | 2-Ac-O-Ph  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 688 | 2-Ac-O-Ph  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 689 | 2-Ac-O-Ph  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 690 | 2-Ac-O-Ph  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 691 | 2-Ac-O-Ph  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 692 | 2-Ac-O-Ph  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 693 | 2-Ac-O-Ph  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 694 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 695 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 696 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | N |
| 697 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | N |
| 698 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 699 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 700 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 701 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 702 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 2,4-diCl-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 703 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 2,4-diCl-Ph  | H | 1 | 4 | C |

## 53

|     |            |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|-----|------------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 704 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 4-Me-Ph          | H | 1 | 2 | C |
| 705 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 4-Me-Ph          | H | 1 | 4 | C |
| 706 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph         | H | 1 | 2 | C |
| 707 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph         | H | 1 | 4 | C |
| 708 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 4-PrO-Ph         | H | 1 | 2 | C |
| 709 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 4-PrO-Ph         | H | 1 | 4 | C |
| 710 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Np(1)            | H | 1 | 2 | C |
| 711 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Np(1)            | H | 1 | 4 | C |
| 712 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Np(2)            | H | 1 | 2 | C |
| 713 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Np(2)            | H | 1 | 4 | C |
| 714 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 715 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 716 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 717 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 718 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 719 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 720 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 721 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 722 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 723 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 724 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 725 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 726 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 727 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 728 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 729 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 730 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 731 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 732 | 3-Piv-O-Ph | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |

|     |             |   |   |   |            |   |   |   |   |
|-----|-------------|---|---|---|------------|---|---|---|---|
| 733 | 3-Piv-O-Ph  | H | H | H | Thi(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 734 | 3-Piv-O-Ph  | H | H | H | Thi(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 735 | 3-Piv-O-Ph  | H | H | H | Thi(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 736 | 3-Piv-O-Ph  | H | H | H | Pyr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 737 | 3-Piv-O-Ph  | H | H | H | Pyr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 738 | 3-Piv-O-Ph  | H | H | H | Pyr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 739 | 3-Piv-O-Ph  | H | H | H | Pyr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 740 | 3-Piv-O-Ph  | H | H | H | Pyr(4)     | H | 1 | 2 | C |
| 741 | 3-Piv-O-Ph  | H | H | H | Pyr(4)     | H | 1 | 4 | C |
| 742 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Ph         | H | 1 | 2 | C |
| 743 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Ph         | H | 1 | 4 | C |
| 744 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Ph         | H | 1 | 2 | N |
| 745 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Ph         | H | 1 | 4 | N |
| 746 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 3-F-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 747 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 3-F-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 748 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 2,4-diF-Ph | H | 1 | 2 | C |
| 749 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 2,4-diF-Ph | H | 1 | 4 | C |
| 750 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 4-Cl-Ph    | H | 1 | 2 | C |
| 751 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 4-Cl-Ph    | H | 1 | 4 | C |
| 752 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 2-Me-Ph    | H | 1 | 2 | C |
| 753 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 2-Me-Ph    | H | 1 | 4 | C |
| 754 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph   | H | 1 | 2 | C |
| 755 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 4-MeO-Ph   | H | 1 | 4 | C |
| 756 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 3-PrO-Ph   | H | 1 | 2 | C |
| 757 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 3-PrO-Ph   | H | 1 | 4 | C |
| 758 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Np(1)      | H | 1 | 2 | C |
| 759 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Np(1)      | H | 1 | 4 | C |
| 760 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Np(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 761 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Np(2)      | H | 1 | 4 | C |



|     |             |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|-------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 762 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 763 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 764 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 2 | C |
| 765 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 4 | C |
| 766 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 767 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 768 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 2 | C |
| 769 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 4 | C |
| 770 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 771 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 772 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 773 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 774 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 775 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 776 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 777 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 778 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 779 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 780 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 781 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 782 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 783 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 784 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 785 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 786 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | C |
| 787 | 4-Octo-O-Ph | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | C |
| 788 | Pyrd(2)     | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 789 | Pyrd(2)     | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 790 | Pyrd(2)     | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | N |

## 56

|     |         |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|---------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 791 | Pyrd(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | N |
| 792 | Pyrd(2) | H | H | H | 3-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 793 | Pyrd(2) | H | H | H | 3-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 794 | Pyrd(2) | H | H | H | 2,4-diF-Ph   | H | 1 | 2 | C |
| 795 | Pyrd(2) | H | H | H | 2,4-diF-Ph   | H | 1 | 4 | C |
| 796 | Pyrd(2) | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 797 | Pyrd(2) | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 798 | Pyrd(2) | H | H | H | 2-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 799 | Pyrd(2) | H | H | H | 2-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 800 | Pyrd(2) | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 801 | Pyrd(2) | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 802 | Pyrd(2) | H | H | H | 3-PrO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 803 | Pyrd(2) | H | H | H | 3-PrO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 804 | Pyrd(2) | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 2 | C |
| 805 | Pyrd(2) | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 4 | C |
| 806 | Pyrd(2) | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 2 | C |
| 807 | Pyrd(2) | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 4 | C |
| 808 | Pyrd(2) | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 809 | Pyrd(2) | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 810 | Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 2 | C |
| 811 | Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 4 | C |
| 812 | Pyrd(2) | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 813 | Pyrd(2) | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 814 | Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 2 | C |
| 815 | Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 4 | C |
| 816 | Pyrd(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 817 | Pyrd(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 818 | Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 819 | Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |

|     |              |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|--------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 820 | Pyrd(2)      | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 821 | Pyrd(2)      | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 822 | Pyrd(2)      | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 823 | Pyrd(2)      | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 824 | Pyrd(2)      | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 825 | Pyrd(2)      | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 826 | Pyrd(2)      | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 827 | Pyrd(2)      | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 828 | Pyrd(2)      | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 829 | Pyrd(2)      | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 830 | Pyrd(2)      | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 831 | Pyrd(2)      | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 832 | Pyrd(2)      | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | C |
| 833 | Pyrd(2)      | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | C |
| 834 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 835 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 836 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | N |
| 837 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | N |
| 838 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 3-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 839 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 3-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 840 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 2,4-diF-Ph   | H | 1 | 2 | C |
| 841 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 2,4-diF-Ph   | H | 1 | 4 | C |
| 842 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 843 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 844 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 2-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 845 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 2-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 846 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 847 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 848 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 3-PrO-Ph     | H | 1 | 2 | C |

58

|     |              |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|--------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 849 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 3-PrO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 850 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 2 | C |
| 851 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 4 | C |
| 852 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 2 | C |
| 853 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 4 | C |
| 854 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 855 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 856 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 2 | C |
| 857 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 4 | C |
| 858 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 859 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 860 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 2 | C |
| 861 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 4 | C |
| 862 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 863 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 864 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 865 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 866 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 867 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 868 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 869 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 870 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 871 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 872 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 873 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 874 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 875 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 876 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 877 | 1-Me-Pyrd(2) | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | C |

|     |                  |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|------------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 878 | 1-Me-Pyrd(2)     | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | C |
| 879 | 1-Me-Pyrd(2)     | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | C |
| 880 | 1,4-diMe-Pyrd(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 881 | 1,4-diMe-Pyrd(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 882 | 1,4-diMe-Pyrd(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 883 | 1,4-diMe-Pyrd(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 884 | 1,4-diMe-Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 885 | 1,4-diMe-Pyrd(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 886 | Pip(2)           | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 887 | Pip(2)           | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 888 | Pip(2)           | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | N |
| 889 | Pip(2)           | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | N |
| 890 | Pip(2)           | H | H | H | 3-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 891 | Pip(2)           | H | H | H | 3-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 892 | Pip(2)           | H | H | H | 2,4-diF-Ph   | H | 1 | 2 | C |
| 893 | Pip(2)           | H | H | H | 2,4-diF-Ph   | H | 1 | 4 | C |
| 894 | Pip(2)           | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 895 | Pip(2)           | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 896 | Pip(2)           | H | H | H | 2-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 897 | Pip(2)           | H | H | H | 2-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 898 | Pip(2)           | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 899 | Pip(2)           | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 900 | Pip(2)           | H | H | H | 3-PrO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 901 | Pip(2)           | H | H | H | 3-PrO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 902 | Pip(2)           | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 903 | Pip(2)           | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 904 | Pip(2)           | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 2 | C |
| 905 | Pip(2)           | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 4 | C |
| 906 | Pip(2)           | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 2 | C |

60

|     |             |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|-------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 907 | Pip(2)      | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 908 | Pip(2)      | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 2 | C |
| 909 | Pip(2)      | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 4 | C |
| 910 | Pip(2)      | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 911 | Pip(2)      | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 912 | Pip(2)      | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 913 | Pip(2)      | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 914 | Pip(2)      | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 915 | Pip(2)      | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 916 | Pip(2)      | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 917 | Pip(2)      | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 918 | Pip(2)      | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 919 | Pip(2)      | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 920 | Pip(2)      | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 921 | Pip(2)      | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 922 | Pip(2)      | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 923 | Pip(2)      | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 924 | Pip(2)      | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 925 | Pip(2)      | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 926 | Pip(2)      | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | C |
| 927 | Pip(2)      | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | C |
| 928 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 929 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 930 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | N |
| 931 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | N |
| 932 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 3-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 933 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 3-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 934 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 2,4-diF-Ph   | H | 1 | 2 | C |
| 935 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 2,4-diF-Ph   | H | 1 | 4 | C |

61

|     |             |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|-------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 936 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 937 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 4-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 938 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 2-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 939 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 2-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 940 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 941 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 942 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 3-PrO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 943 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 3-PrO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 944 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 945 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 946 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 2 | C |
| 947 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 4 | C |
| 948 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 949 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 950 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 2 | C |
| 951 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 4 | C |
| 952 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 953 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 954 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 955 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 956 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 957 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 958 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 959 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 960 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 961 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 962 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 963 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 964 | 1-Me-Pip(2) | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 2 | C |

62

|     |                  |   |   |   |              |   |   |   |   |
|-----|------------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 965 | 1-Me-Pip(2)      | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 966 | 1-Me-Pip(2)      | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 967 | 1-Me-Pip(2)      | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 968 | 1-Me-Pip(2)      | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | C |
| 969 | 1-Me-Pip(2)      | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | C |
| 970 | 1,4-diMe-Pip(2)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 971 | 1,4-diMe-Pip(2)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 972 | 1,4-diMe-Pip(2)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 973 | 1,4-diMe-Pip(2)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 974 | 1,4-diMe-Pip(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 975 | 1,4-diMe-Pip(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 976 | 1,4-diMe-Pip(2)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 977 | 1,4-diMe-Pip(2)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 978 | 1,4-diMe-Pip(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 979 | 1,4-diMe-Pip(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 980 | 1-Me-4-OH-Pip(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 981 | 1-Me-4-OH-Pip(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 982 | 1-Me-4-OH-Pip(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 983 | 1-Me-4-OH-Pip(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 984 | 1-Me-4-OH-Pip(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 985 | 1-Me-4-OH-Pip(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 986 | 1-Me-4-OH-Pip(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 987 | 1-Me-4-OH-Pip(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 988 | 1-Me-4-OH-Pip(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 989 | 1-Me-4-OH-Pip(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 990 | Fur(2)           | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 991 | Fur(2)           | H | H | H | Ph           | H | 1 | 3 | C |
| 992 | Fur(2)           | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 993 | Fur(2)           | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | N |



63

|      |        |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------|--------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 994  | Fur(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | N |
| 995  | Fur(2) | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 996  | Fur(2) | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 997  | Fur(2) | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 998  | Fur(2) | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 999  | Fur(2) | H | H | H | 2-I-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 1000 | Fur(2) | H | H | H | 2-I-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 1001 | Fur(2) | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1002 | Fur(2) | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1003 | Fur(2) | H | H | H | 3-Hx-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1004 | Fur(2) | H | H | H | 3-Hx-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1005 | Fur(2) | H | H | H | 2,4-diMe-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 1006 | Fur(2) | H | H | H | 2,4-diMe-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 1007 | Fur(2) | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 1008 | Fur(2) | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 1009 | Fur(2) | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 2 | C |
| 1010 | Fur(2) | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 4 | C |
| 1011 | Fur(2) | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 2 | C |
| 1012 | Fur(2) | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 4 | C |
| 1013 | Fur(2) | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1014 | Fur(2) | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1015 | Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1016 | Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1017 | Fur(2) | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 1018 | Fur(2) | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 1019 | Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 2 | C |
| 1020 | Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 4 | C |
| 1021 | Fur(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1022 | Fur(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |

64

|      |             |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|------|-------------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 1023 | Fur(2)      | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1024 | Fur(2)      | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1025 | Fur(2)      | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 1026 | Fur(2)      | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 1027 | Fur(2)      | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 1028 | Fur(2)      | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 1029 | Fur(2)      | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 1030 | Fur(2)      | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 1031 | Fur(2)      | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1032 | Fur(2)      | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1033 | Fur(2)      | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 1034 | Fur(2)      | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 1035 | Fur(2)      | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1036 | Fur(2)      | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1037 | Fur(2)      | H | H | H | Pyr(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 1038 | Fur(2)      | H | H | H | Pyr(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 1039 | Fur(2)      | H | H | H | Pyr(4)           | H | 1 | 2 | C |
| 1040 | Fur(2)      | H | H | H | Pyr(4)           | H | 1 | 4 | C |
| 1041 | 4-Cl-Fur(2) | H | H | H | Ph               | H | 1 | 2 | C |
| 1042 | 4-Cl-Fur(2) | H | H | H | Ph               | H | 1 | 4 | C |
| 1043 | 4-Cl-Fur(2) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1044 | 4-Cl-Fur(2) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1045 | 4-Cl-Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1046 | 4-Cl-Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1047 | 4-Cl-Fur(2) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 1048 | 4-Cl-Fur(2) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 1049 | 4-Cl-Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 1050 | 4-Cl-Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 1051 | 3-Me-Fur(2) | H | H | H | Ph               | H | 1 | 2 | C |

|      |              |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------|--------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 1052 | 3-Me-Fur(2)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1053 | 3-Me-Fur(2)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1054 | 3-Me-Fur(2)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1055 | 3-Me-Fur(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1056 | 3-Me-Fur(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1057 | 3-Me-Fur(2)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1058 | 3-Me-Fur(2)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1059 | 3-Me-Fur(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1060 | 3-Me-Fur(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1061 | 3-MeO-Fur(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1062 | 3-MeO-Fur(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1063 | 3-MeO-Fur(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1064 | 3-MeO-Fur(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1065 | 3-MeO-Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1066 | 3-MeO-Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1067 | 3-MeO-Fur(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1068 | 3-MeO-Fur(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1069 | 3-MeO-Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1070 | 3-MeO-Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1071 | 5-HO-Fur(2)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1072 | 5-HO-Fur(2)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1073 | 5-HO-Fur(2)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1074 | 5-HO-Fur(2)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1075 | 5-HO-Fur(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1076 | 5-HO-Fur(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1077 | 5-HO-Fur(2)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1078 | 5-HO-Fur(2)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1079 | 5-HO-Fur(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1080 | 5-HO-Fur(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |

66

|      |                |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------|----------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 1081 | 5-Piv-O-Fur(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1082 | 5-Piv-O-Fur(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1083 | 5-Piv-O-Fur(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1084 | 5-Piv-O-Fur(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1085 | 5-Piv-O-Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1086 | 5-Piv-O-Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1087 | 5-Piv-O-Fur(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1088 | 5-Piv-O-Fur(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1089 | 5-Piv-O-Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1090 | 5-Piv-O-Fur(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1091 | Fur(3)         | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1092 | Fur(3)         | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1093 | Fur(3)         | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1094 | Fur(3)         | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1095 | Fur(3)         | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1096 | Fur(3)         | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1097 | Fur(3)         | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1098 | Fur(3)         | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1099 | Fur(3)         | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1100 | Fur(3)         | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1101 | Fur(3)         | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 1102 | Fur(3)         | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 1103 | Fur(3)         | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 1104 | Fur(3)         | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 1105 | Fur(3)         | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 1106 | Fur(3)         | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 1107 | Fur(3)         | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 1108 | Fur(3)         | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 1109 | Fur(3)         | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | C |

|      |              |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------|--------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 1110 | Fur(3)       | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | C |
| 1111 | 4-Cl-Fur(3)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1112 | 4-Cl-Fur(3)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1113 | 4-Cl-Fur(3)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1114 | 4-Cl-Fur(3)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1115 | 4-Cl-Fur(3)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1116 | 4-Cl-Fur(3)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1117 | 4-Cl-Fur(3)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1118 | 4-Cl-Fur(3)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1119 | 4-Cl-Fur(3)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1120 | 4-Cl-Fur(3)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1121 | 5-Me-Fur(3)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1122 | 5-Me-Fur(3)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1123 | 5-Me-Fur(3)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1124 | 5-Me-Fur(3)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1125 | 5-Me-Fur(3)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1126 | 5-Me-Fur(3)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1127 | 5-Me-Fur(3)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1128 | 5-Me-Fur(3)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1129 | 5-Me-Fur(3)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1130 | 5-Me-Fur(3)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1131 | 5-MeO-Fur(3) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1132 | 5-MeO-Fur(3) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1133 | 5-MeO-Fur(3) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1134 | 5-MeO-Fur(3) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1135 | 5-MeO-Fur(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1136 | 5-MeO-Fur(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1137 | 5-MeO-Fur(3) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1138 | 5-MeO-Fur(3) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |

68

|      |                |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------|----------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 1139 | 5-MeO-Fur(3)   | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1140 | 5-MeO-Fur(3)   | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1141 | 2-HO-Fur(3)    | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1142 | 2-HO-Fur(3)    | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1143 | 2-HO-Fur(3)    | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1144 | 2-HO-Fur(3)    | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1145 | 2-HO-Fur(3)    | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1146 | 2-HO-Fur(3)    | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1147 | 2-HO-Fur(3)    | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1148 | 2-HO-Fur(3)    | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1149 | 2-HO-Fur(3)    | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1150 | 2-HO-Fur(3)    | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1151 | 2-Piv-O-Fur(3) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1152 | 2-Piv-O-Fur(3) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1153 | 2-Piv-O-Fur(3) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1154 | 2-Piv-O-Fur(3) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1155 | 2-Piv-O-Fur(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1156 | 2-Piv-O-Fur(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1157 | 2-Piv-O-Fur(3) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1158 | 2-Piv-O-Fur(3) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1159 | 2-Piv-O-Fur(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1160 | 2-Piv-O-Fur(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1161 | Pyrr(2)        | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1162 | Pyrr(2)        | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1163 | Pyrr(2)        | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1164 | Pyrr(2)        | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1165 | Pyrr(2)        | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1166 | Pyrr(2)        | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1167 | Pyrr(2)        | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |

69

|      |         |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------|---------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 1168 | Pyrr(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1169 | Pyrr(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1170 | Pyrr(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1171 | Pyrr(3) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1172 | Pyrr(3) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1173 | Pyrr(3) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1174 | Pyrr(3) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1175 | Pyrr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1176 | Pyrr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1177 | Pyrr(3) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1178 | Pyrr(3) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1179 | Pyrr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1180 | Pyrr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1181 | Thi(2)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1182 | Thi(2)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1183 | Thi(2)  | H | H | H | 4-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 1184 | Thi(2)  | H | H | H | 4-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 1185 | Thi(2)  | H | H | H | 2-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1186 | Thi(2)  | H | H | H | 2-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1187 | Thi(2)  | H | H | H | 3-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1188 | Thi(2)  | H | H | H | 3-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1189 | Thi(2)  | H | H | H | 3-MeO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 1190 | Thi(2)  | H | H | H | 3-MeO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 1191 | Thi(2)  | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 2 | C |
| 1192 | Thi(2)  | H | H | H | Np(1)        | H | 1 | 4 | C |
| 1193 | Thi(2)  | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 2 | C |
| 1194 | Thi(2)  | H | H | H | Np(2)        | H | 1 | 4 | C |
| 1195 | Thi(2)  | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1196 | Thi(2)  | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |

70

|      |        |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|------|--------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 1197 | Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1198 | Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1199 | Thi(2) | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1200 | Thi(2) | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1201 | Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1202 | Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1203 | Thi(2) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1204 | Thi(2) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 3 | C |
| 1205 | Thi(2) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1206 | Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1207 | Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 3 | C |
| 1208 | Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1209 | Thi(2) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 1210 | Thi(2) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 1211 | Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 1212 | Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 1213 | Thi(2) | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 1214 | Thi(2) | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 1215 | Thi(2) | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | N |
| 1216 | Thi(2) | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | N |
| 1217 | Thi(2) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1218 | Thi(2) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 3 | C |
| 1219 | Thi(2) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1220 | Thi(2) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | N |
| 1221 | Thi(2) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 3 | N |
| 1222 | Thi(2) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | N |
| 1223 | Thi(2) | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 1224 | Thi(2) | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 3 | C |
| 1225 | Thi(2) | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 4 | C |



71

|      |              |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------|--------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 1226 | Thi(2)       | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 2 | N |
| 1227 | Thi(2)       | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 3 | N |
| 1228 | Thi(2)       | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 4 | N |
| 1229 | Thi(2)       | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 1230 | Thi(2)       | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 3 | C |
| 1231 | Thi(2)       | H | H | H | Pyr(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 1232 | Thi(2)       | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 1233 | Thi(2)       | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 3 | C |
| 1234 | Thi(2)       | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 1235 | Thi(2)       | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | C |
| 1236 | Thi(2)       | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 3 | C |
| 1237 | Thi(2)       | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | C |
| 1238 | 4-Me-Thi(2)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1239 | 4-Me-Thi(2)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1240 | 4-Me-Thi(2)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1241 | 4-Me-Thi(2)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1242 | 4-Me-Thi(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1243 | 4-Me-Thi(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1244 | 4-Me-Thi(2)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1245 | 4-Me-Thi(2)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1246 | 4-Me-Thi(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1247 | 4-Me-Thi(2)  | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1248 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1249 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1250 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 4-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 1251 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 4-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 1252 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 2-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1253 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 2-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1254 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 3-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |

|      |              |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|------|--------------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 1255 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 3-Me-Ph          | H | 1 | 4 | C |
| 1256 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 3-MeO-Ph         | H | 1 | 2 | C |
| 1257 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 3-MeO-Ph         | H | 1 | 4 | C |
| 1258 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1259 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1260 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1261 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1262 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1263 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1264 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1265 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1266 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1267 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1268 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1269 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1270 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 1271 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 1272 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 1273 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 1274 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 1275 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 1276 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1277 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1278 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 1279 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 1280 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1281 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1282 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyr(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 1283 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyr(3)           | H | 1 | 4 | C |

|      |              |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------|--------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 1284 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | C |
| 1285 | 3-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | C |
| 1286 | 4-MeO-Thi(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1287 | 4-MeO-Thi(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1288 | 4-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1289 | 4-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1290 | 4-MeO-Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1291 | 4-MeO-Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1292 | 4-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1293 | 4-MeO-Thi(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1294 | 4-MeO-Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1295 | 4-MeO-Thi(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1296 | Thi(3)       | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1297 | Thi(3)       | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1298 | Thi(3)       | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | N |
| 1299 | Thi(3)       | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | N |
| 1300 | Thi(3)       | H | H | H | 4-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 1301 | Thi(3)       | H | H | H | 4-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 1302 | Thi(3)       | H | H | H | 2,4-diCl-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 1303 | Thi(3)       | H | H | H | 2,4-diCl-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 1304 | Thi(3)       | H | H | H | 3-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1305 | Thi(3)       | H | H | H | 3-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1306 | Thi(3)       | H | H | H | 3-PrO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 1307 | Thi(3)       | H | H | H | 3-PrO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 1308 | Thi(3)       | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1309 | Thi(3)       | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1310 | Thi(3)       | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1311 | Thi(3)       | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1312 | Thi(3)       | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 2 | C |

|      |        |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|------|--------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 1313 | Thi(3) | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1314 | Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1315 | Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1316 | Thi(3) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1317 | Thi(3) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 3 | C |
| 1318 | Thi(3) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1319 | Thi(3) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | N |
| 1320 | Thi(3) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 3 | N |
| 1321 | Thi(3) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | N |
| 1322 | Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1323 | Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1324 | Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | N |
| 1325 | Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | N |
| 1326 | Thi(3) | H | H | H | 4-F-1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1327 | Thi(3) | H | H | H | 4-F-1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1328 | Thi(3) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 1329 | Thi(3) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 1330 | Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 1331 | Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 1332 | Thi(3) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1333 | Thi(3) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 3 | C |
| 1334 | Thi(3) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1335 | Thi(3) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | N |
| 1336 | Thi(3) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 3 | N |
| 1337 | Thi(3) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | N |
| 1338 | Thi(3) | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 1339 | Thi(3) | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 3 | C |
| 1340 | Thi(3) | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 1341 | Thi(3) | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | N |

75

|      |              |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|------|--------------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 1342 | Thi(3)       | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 3 | N |
| 1343 | Thi(3)       | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 4 | N |
| 1344 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Ph               | H | 1 | 2 | C |
| 1345 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Ph               | H | 1 | 4 | C |
| 1346 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 4-F-Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1347 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 4-F-Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1348 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 2,4-diCl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1349 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 2,4-diCl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1350 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 3-Me-Ph          | H | 1 | 2 | C |
| 1351 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 3-Me-Ph          | H | 1 | 4 | C |
| 1352 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 3-PrO-Ph         | H | 1 | 2 | C |
| 1353 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 3-PrO-Ph         | H | 1 | 4 | C |
| 1354 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1355 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1356 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1357 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1358 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1359 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1360 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1361 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1362 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1363 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1364 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1365 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1366 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 4-F-1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1367 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 4-F-1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1368 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 1369 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 1370 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |

76

|      |              |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------|--------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 1371 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1372 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 1373 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 1374 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 1375 | 4-MeO-Thi(3) | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 1376 | Pyr(2)       | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1377 | Pyr(2)       | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1378 | Pyr(2)       | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 1379 | Pyr(2)       | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 1380 | Pyr(2)       | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1381 | Pyr(2)       | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1382 | Pyr(2)       | H | H | H | 2-I-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 1383 | Pyr(2)       | H | H | H | 2-I-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 1384 | Pyr(2)       | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1385 | Pyr(2)       | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1386 | Pyr(2)       | H | H | H | 3-Hx-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1387 | Pyr(2)       | H | H | H | 3-Hx-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1388 | Pyr(2)       | H | H | H | 2,4-diMe-Ph  | H | 1 | 2 | C |
| 1389 | Pyr(2)       | H | H | H | 2,4-diMe-Ph  | H | 1 | 4 | C |
| 1390 | Pyr(2)       | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 2 | C |
| 1391 | Pyr(2)       | H | H | H | 4-MeO-Ph     | H | 1 | 4 | C |
| 1392 | Pyr(2)       | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1393 | Pyr(2)       | H | H | H | Pyrd(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1394 | Pyr(2)       | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1395 | Pyr(2)       | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1396 | Pyr(2)       | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 1397 | Pyr(2)       | H | H | H | Pip(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 1398 | Pyr(2)       | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 2 | C |
| 1399 | Pyr(2)       | H | H | H | 1-Me-Pip(2)  | H | 1 | 4 | C |

|      |            |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|------|------------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 1400 | Pyr(2)     | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1401 | Pyr(2)     | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1402 | Pyr(2)     | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1403 | Pyr(2)     | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1404 | Pyr(2)     | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 1405 | Pyr(2)     | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 1406 | Pyr(2)     | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 1407 | Pyr(2)     | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 1408 | Pyr(2)     | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 1409 | Pyr(2)     | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 1410 | Pyr(2)     | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1411 | Pyr(2)     | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1412 | Pyr(2)     | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 1413 | Pyr(2)     | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 1414 | Pyr(2)     | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1415 | Pyr(2)     | H | H | H | Pyr(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1416 | Pyr(2)     | H | H | H | Pyr(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 1417 | Pyr(2)     | H | H | H | Pyr(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 1418 | Pyr(2)     | H | H | H | Pyr(4)           | H | 1 | 2 | C |
| 1419 | Pyr(2)     | H | H | H | Pyr(4)           | H | 1 | 4 | C |
| 1420 | 3-F-Pyr(2) | H | H | H | Ph               | H | 1 | 2 | C |
| 1421 | 3-F-Pyr(2) | H | H | H | Ph               | H | 1 | 4 | C |
| 1422 | 3-F-Pyr(2) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1423 | 3-F-Pyr(2) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1424 | 3-F-Pyr(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1425 | 3-F-Pyr(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1426 | 3-F-Pyr(2) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 1427 | 3-F-Pyr(2) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 1428 | 3-F-Pyr(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |

78

|      |              |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------|--------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 1429 | 3-F-Pyr(2)   | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1430 | 4-Me-Pyr(2)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1431 | 4-Me-Pyr(2)  | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1432 | 4-Me-Pyr(2)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1433 | 4-Me-Pyr(2)  | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1434 | 4-Me-Pyr(2)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1435 | 4-Me-Pyr(2)  | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1436 | 5-MeO-Pyr(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1437 | 5-MeO-Pyr(2) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1438 | 5-MeO-Pyr(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1439 | 5-MeO-Pyr(2) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1440 | 5-MeO-Pyr(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1441 | 5-MeO-Pyr(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1442 | 5-MeO-Pyr(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1443 | 5-MeO-Pyr(2) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1444 | 5-MeO-Pyr(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1445 | 5-MeO-Pyr(2) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1446 | Pyr(3)       | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1447 | Pyr(3)       | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1448 | Pyr(3)       | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 1449 | Pyr(3)       | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 1450 | Pyr(3)       | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1451 | Pyr(3)       | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1452 | Pyr(3)       | H | H | H | 2-I-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 1453 | Pyr(3)       | H | H | H | 2-I-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 1454 | Pyr(3)       | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1455 | Pyr(3)       | H | H | H | 4-Me-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1456 | Pyr(3)       | H | H | H | 3-Hx-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1457 | Pyr(3)       | H | H | H | 3-Hx-Ph      | H | 1 | 4 | C |



|      |        |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|------|--------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 1458 | Pyr(3) | H | H | H | 2,4-diMe-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1459 | Pyr(3) | H | H | H | 2,4-diMe-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1460 | Pyr(3) | H | H | H | 4-MeO-Ph         | H | 1 | 2 | C |
| 1461 | Pyr(3) | H | H | H | 4-MeO-Ph         | H | 1 | 4 | C |
| 1462 | Pyr(3) | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1463 | Pyr(3) | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1464 | Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1465 | Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1466 | Pyr(3) | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1467 | Pyr(3) | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1468 | Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1469 | Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1470 | Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1471 | Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1472 | Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1473 | Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1474 | Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 1475 | Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 1476 | Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 1477 | Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 1478 | Pyr(3) | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 1479 | Pyr(3) | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 1480 | Pyr(3) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1481 | Pyr(3) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1482 | Pyr(3) | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 2 | C |
| 1483 | Pyr(3) | H | H | H | Thi(3)           | H | 1 | 4 | C |
| 1484 | Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1485 | Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1486 | Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |

80

|      |             |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------|-------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 1487 | Pyr(3)      | H | H | H | Pyr(3)       | H | 1 | 4 | C |
| 1488 | Pyr(3)      | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 2 | C |
| 1489 | Pyr(3)      | H | H | H | Pyr(4)       | H | 1 | 4 | C |
| 1490 | 4-Br-Pyr(3) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1491 | 4-Br-Pyr(3) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1492 | 4-Br-Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1493 | 4-Br-Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1494 | 4-Br-Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1495 | 4-Br-Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1496 | 4-Br-Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1497 | 4-Br-Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1498 | 4-Br-Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1499 | 4-Br-Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1500 | 4-Me-Pyr(3) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1501 | 4-Me-Pyr(3) | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1502 | 4-Me-Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1503 | 4-Me-Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1504 | 4-Me-Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1505 | 4-Me-Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1506 | 4-Me-Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1507 | 4-Me-Pyr(3) | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1508 | 4-Me-Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1509 | 4-Me-Pyr(3) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1510 | Pyr(4)      | H | H | H | Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1511 | Pyr(4)      | H | H | H | Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1512 | Pyr(4)      | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 2 | C |
| 1513 | Pyr(4)      | H | H | H | 2-F-Ph       | H | 1 | 4 | C |
| 1514 | Pyr(4)      | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1515 | Pyr(4)      | H | H | H | 3-Cl-Ph      | H | 1 | 4 | C |

## 81

|      |        |   |   |   |                  |   |   |   |   |
|------|--------|---|---|---|------------------|---|---|---|---|
| 1516 | Pyr(4) | H | H | H | 2-I-Ph           | H | 1 | 2 | C |
| 1517 | Pyr(4) | H | H | H | 2-I-Ph           | H | 1 | 4 | C |
| 1518 | Pyr(4) | H | H | H | 4-Me-Ph          | H | 1 | 2 | C |
| 1519 | Pyr(4) | H | H | H | 4-Me-Ph          | H | 1 | 4 | C |
| 1520 | Pyr(4) | H | H | H | 3-Hx-Ph          | H | 1 | 2 | C |
| 1521 | Pyr(4) | H | H | H | 3-Hx-Ph          | H | 1 | 4 | C |
| 1522 | Pyr(4) | H | H | H | 2,4-diMe-Ph      | H | 1 | 2 | C |
| 1523 | Pyr(4) | H | H | H | 2,4-diMe-Ph      | H | 1 | 4 | C |
| 1524 | Pyr(4) | H | H | H | 4-MeO-Ph         | H | 1 | 2 | C |
| 1525 | Pyr(4) | H | H | H | 4-MeO-Ph         | H | 1 | 4 | C |
| 1526 | Pyr(4) | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1527 | Pyr(4) | H | H | H | Pyrd(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1528 | Pyr(4) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1529 | Pyr(4) | H | H | H | 1-Me-Pyrd(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1530 | Pyr(4) | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 2 | C |
| 1531 | Pyr(4) | H | H | H | Pip(2)           | H | 1 | 4 | C |
| 1532 | Pyr(4) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 2 | C |
| 1533 | Pyr(4) | H | H | H | 1-Me-Pip(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1534 | Pyr(4) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 2 | C |
| 1535 | Pyr(4) | H | H | H | Pyrr(2)          | H | 1 | 4 | C |
| 1536 | Pyr(4) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 2 | C |
| 1537 | Pyr(4) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2)     | H | 1 | 4 | C |
| 1538 | Pyr(4) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 2 | C |
| 1539 | Pyr(4) | H | H | H | Pyrr(3)          | H | 1 | 4 | C |
| 1540 | Pyr(4) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 2 | C |
| 1541 | Pyr(4) | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3)     | H | 1 | 4 | C |
| 1542 | Pyr(4) | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 2 | C |
| 1543 | Pyr(4) | H | H | H | 3,5-diMe-Isox(4) | H | 1 | 4 | C |
| 1544 | Pyr(4) | H | H | H | Thi(2)           | H | 1 | 2 | C |

|      |                 |    |    |   |              |    |   |   |   |
|------|-----------------|----|----|---|--------------|----|---|---|---|
| 1545 | Pyr(4)          | H  | H  | H | Thi(2)       | H  | 1 | 4 | C |
| 1546 | Pyr(4)          | H  | H  | H | Thi(3)       | H  | 1 | 2 | C |
| 1547 | Pyr(4)          | H  | H  | H | Thi(3)       | H  | 1 | 4 | C |
| 1548 | Pyr(4)          | H  | H  | H | Pyr(2)       | H  | 1 | 2 | C |
| 1549 | Pyr(4)          | H  | H  | H | Pyr(2)       | H  | 1 | 4 | C |
| 1550 | Pyr(4)          | H  | H  | H | Pyr(3)       | H  | 1 | 2 | C |
| 1551 | Pyr(4)          | H  | H  | H | Pyr(3)       | H  | 1 | 4 | C |
| 1552 | Pyr(4)          | H  | H  | H | Pyr(4)       | H  | 1 | 2 | C |
| 1553 | Pyr(4)          | H  | H  | H | Pyr(4)       | H  | 1 | 4 | C |
| 1554 | 2-Cl-Pyr(4)     | H  | H  | H | Ph           | H  | 1 | 2 | C |
| 1555 | 2-Cl-Pyr(4)     | H  | H  | H | Ph           | H  | 1 | 4 | C |
| 1556 | 2-Cl-Pyr(4)     | H  | H  | H | Pyrr(2)      | H  | 1 | 2 | C |
| 1557 | 2-Cl-Pyr(4)     | H  | H  | H | Pyrr(2)      | H  | 1 | 4 | C |
| 1558 | 2-Cl-Pyr(4)     | H  | H  | H | 1-Me-Pyrr(2) | H  | 1 | 2 | C |
| 1559 | 2-Cl-Pyr(4)     | H  | H  | H | 1-Me-Pyrr(2) | H  | 1 | 4 | C |
| 1560 | 2-Cl-Pyr(4)     | H  | H  | H | Pyrr(3)      | H  | 1 | 2 | C |
| 1561 | 2-Cl-Pyr(4)     | H  | H  | H | Pyrr(3)      | H  | 1 | 4 | C |
| 1562 | 2-Cl-Pyr(4)     | H  | H  | H | 1-Me-Pyrr(3) | H  | 1 | 2 | C |
| 1563 | 2-Cl-Pyr(4)     | H  | H  | H | 1-Me-Pyrr(3) | H  | 1 | 4 | C |
| 1564 | 2-Me-Pyr(4)     | H  | H  | H | Ph           | H  | 1 | 2 | C |
| 1565 | 2-Hx-Pyr(4)     | Me | H  | H | Ph           | H  | 1 | 4 | C |
| 1566 | 2-PrO-Pyr(4)    | H  | Hx | H | Pyrr(2)      | H  | 1 | 2 | C |
| 1567 | 2-PnO-Pyr(4)    | H  | H  | H | Pyrr(2)      | Bu | 1 | 4 | C |
| 1568 | 2-HO-Pyr(4)     | H  | H  | H | 1-Me-Pyrr(2) | Hx | 1 | 2 | C |
| 1569 | 2-Octo-O-Pyr(4) | Bu | Bu | H | 1-Me-Pyrr(2) | H  | 1 | 4 | C |
| 1570 | 2-PrO-Pyr(4)    | H  | Hx | H | Pyrr(3)      | H  | 1 | 2 | C |
| 1571 | 2-PnO-Pyr(4)    | H  | H  | H | Pyrr(3)      | Bu | 1 | 4 | C |
| 1572 | 2-HO-Pyr(4)     | H  | H  | H | 1-Me-Pyrr(3) | Hx | 1 | 2 | C |
| 1573 | 2-Octo-O-Pyr(4) | Bu | Bu | H | 1-Me-Pyrr(3) | H  | 1 | 4 | C |

|      |          |   |   |   |              |      |   |   |   |
|------|----------|---|---|---|--------------|------|---|---|---|
| 1574 | 2-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H    | 1 | 3 | C |
| 1575 | 2-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H    | 1 | 3 | C |
| 1576 | 2-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)      | H    | 1 | 3 | C |
| 1577 | 2-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H    | 1 | 3 | C |
| 1578 | 2-MeO-Ph | H | H | H | Thi(2)       | H    | 1 | 3 | C |
| 1579 | 2-MeO-Ph | H | H | H | Thi(3)       | H    | 1 | 3 | C |
| 1580 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Ph           | 5-Cl | 1 | 2 | C |
| 1581 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Ph           | 5-Cl | 1 | 4 | C |
| 1582 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | 5-Cl | 1 | 2 | C |
| 1583 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | 5-Cl | 1 | 4 | C |
| 1584 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | 5-Cl | 1 | 2 | C |
| 1585 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | 5-Cl | 1 | 4 | C |
| 1586 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)      | 5-Cl | 1 | 2 | C |
| 1587 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)      | 5-Cl | 1 | 4 | C |
| 1588 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | 5-Cl | 1 | 2 | C |
| 1589 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | 5-Cl | 1 | 4 | C |
| 1590 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(2)       | 5-Cl | 1 | 2 | C |
| 1591 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(2)       | 5-Cl | 1 | 4 | C |
| 1592 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(3)       | 5-Cl | 1 | 2 | C |
| 1593 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Thi(3)       | 5-Cl | 1 | 4 | C |
| 1594 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Ph           | 5-Me | 1 | 2 | C |
| 1595 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Ph           | 5-Me | 1 | 4 | C |
| 1596 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | 5-Me | 1 | 2 | C |
| 1597 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | 5-Me | 1 | 4 | C |
| 1598 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | 5-Me | 1 | 2 | C |
| 1599 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | 5-Me | 1 | 4 | C |
| 1600 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)      | 5-Me | 1 | 2 | C |
| 1601 | 3-MeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)      | 5-Me | 1 | 4 | C |
| 1602 | 3-MeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | 5-Me | 1 | 2 | C |

|      |              |   |   |   |              |       |   |   |   |
|------|--------------|---|---|---|--------------|-------|---|---|---|
| 1603 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | 5-Me  | 1 | 4 | C |
| 1604 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(2)       | 5-Me  | 1 | 2 | C |
| 1605 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(2)       | 5-Me  | 1 | 4 | C |
| 1606 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(3)       | 5-Me  | 1 | 2 | C |
| 1607 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(3)       | 5-Me  | 1 | 4 | C |
| 1608 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Ph           | 5-MeO | 1 | 2 | C |
| 1609 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Ph           | 5-MeO | 1 | 4 | C |
| 1610 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Pyrr(2)      | 5-MeO | 1 | 2 | C |
| 1611 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Pyrr(2)      | 5-MeO | 1 | 4 | C |
| 1612 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | 5-MeO | 1 | 2 | C |
| 1613 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | 5-MeO | 1 | 4 | C |
| 1614 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Pyrr(3)      | 5-MeO | 1 | 2 | C |
| 1615 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Pyrr(3)      | 5-MeO | 1 | 4 | C |
| 1616 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | 5-MeO | 1 | 2 | C |
| 1617 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | 5-MeO | 1 | 4 | C |
| 1618 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(2)       | 5-MeO | 1 | 2 | C |
| 1619 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(2)       | 5-MeO | 1 | 4 | C |
| 1620 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(3)       | 5-MeO | 1 | 2 | C |
| 1621 | 3-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(3)       | 5-MeO | 1 | 4 | C |
| 1622 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Pyrr(2)      | H     | 1 | 3 | C |
| 1623 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H     | 1 | 3 | C |
| 1624 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Pyrr(3)      | H     | 1 | 3 | C |
| 1625 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H     | 1 | 3 | C |
| 1626 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(2)       | H     | 1 | 3 | C |
| 1627 | 4-MeO-Ph     | H | H | H | Thi(3)       | H     | 1 | 3 | C |
| 1628 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Ph           | H     | 1 | 2 | C |
| 1629 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Ph           | H     | 1 | 3 | C |
| 1630 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Ph           | H     | 1 | 4 | C |
| 1631 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H     | 1 | 2 | C |

## 85

|      |              |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------|--------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 1632 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 3 | C |
| 1633 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Pyrr(2)      | H | 1 | 4 | C |
| 1634 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 2 | C |
| 1635 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 3 | C |
| 1636 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(2) | H | 1 | 4 | C |
| 1637 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 2 | C |
| 1638 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 3 | C |
| 1639 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Pyrr(3)      | H | 1 | 4 | C |
| 1640 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 2 | C |
| 1641 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 3 | C |
| 1642 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | 1-Me-Pyrr(3) | H | 1 | 4 | C |
| 1643 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 2 | C |
| 1644 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 3 | C |
| 1645 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Thi(2)       | H | 1 | 4 | C |
| 1646 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 2 | C |
| 1647 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 3 | C |
| 1648 | 3,4-diMeO-Ph | H | H | H | Thi(3)       | H | 1 | 4 | C |

本発明の一般式（I）を有するピペラジン誘導体において、好適な化合物としては、例示化合物番号 1、4、5、6、7、12、24、32、62、66、99、100、103、104、111、119、124、134、140、141、155、160、161、169、170、171、181、186、196、198、208、243、244、251、252、260、292、304、383、444、445、446、449、451、479、482、483、484、492、493、494、499、501、506、515、530、546、588、688、698、699、868、869、958、995、1023、1028、1031、1066、1182、1205、1206、1207、1208、1217、1218、1219、1234、1249、1268、1269、1276、1296、1297、1306、1316、1322、1332、1334、1338、1340、1345、1365、1511、1575、1577、1584、1585、1589、1598、1612、1617、1634、1636 又は 1641 を挙げることができる。

更に好適な化合物としては、例示化合物番号 1、5、6、7、103、104、124、134、

140、141、155、160、161、198、251、252、444、445、446、449、451、482、483、484、492、493、494、499、698、699、1023、1028、1182、1205、1206、1207、1208、1217、1219、1268、1269、1276、1297、1306、1322、1334、1340、1365、1598、1617又は1634を挙げることができる。

特に好適な化合物としては、

例示化合物番号1 : N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド、

例示化合物番号7 : N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド、

例示化合物番号124 : 1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

例示化合物番号141 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

例示化合物番号444 : N-(2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド、

例示化合物番号445 : N-(3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)ベンズアミド、

例示化合物番号446 : N-(4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド、

例示化合物番号482 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド、

例示化合物番号484 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

例示化合物番号1206 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド、



例示化合物番号 1207 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド、

例示化合物番号 1208 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

例示化合物番号 1219 : チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

例示化合物番号 1322 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド、

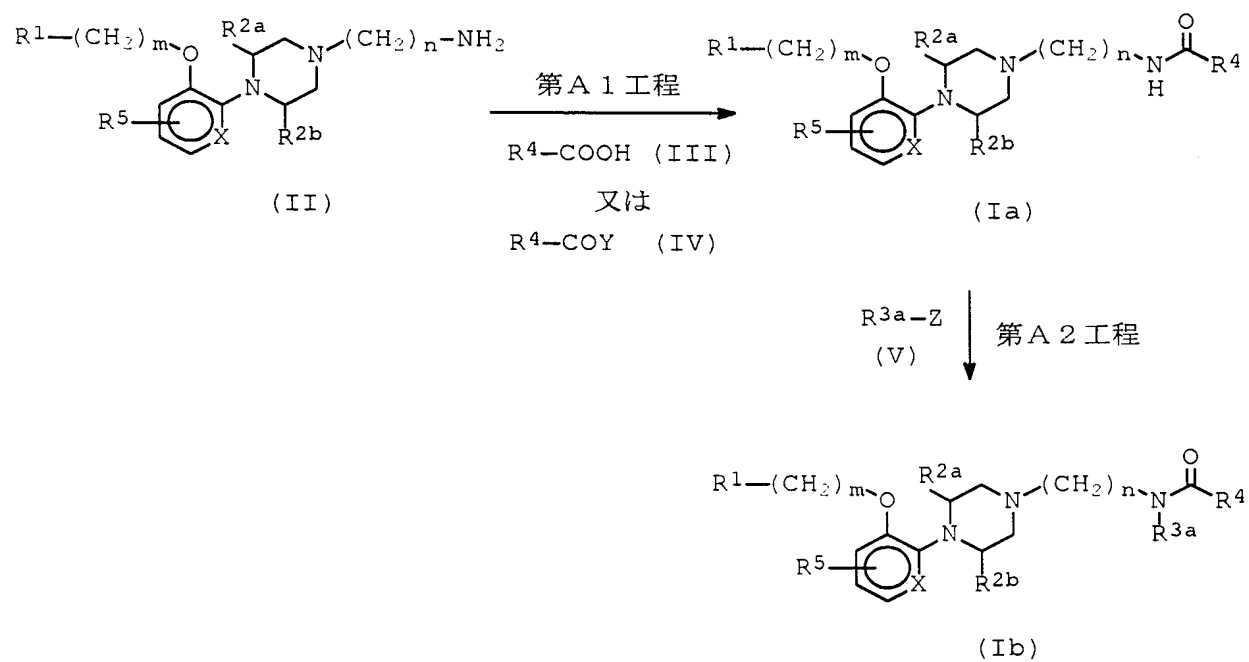
例示化合物番号 1334 : チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

例示化合物番号 1340 : チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、  
又は

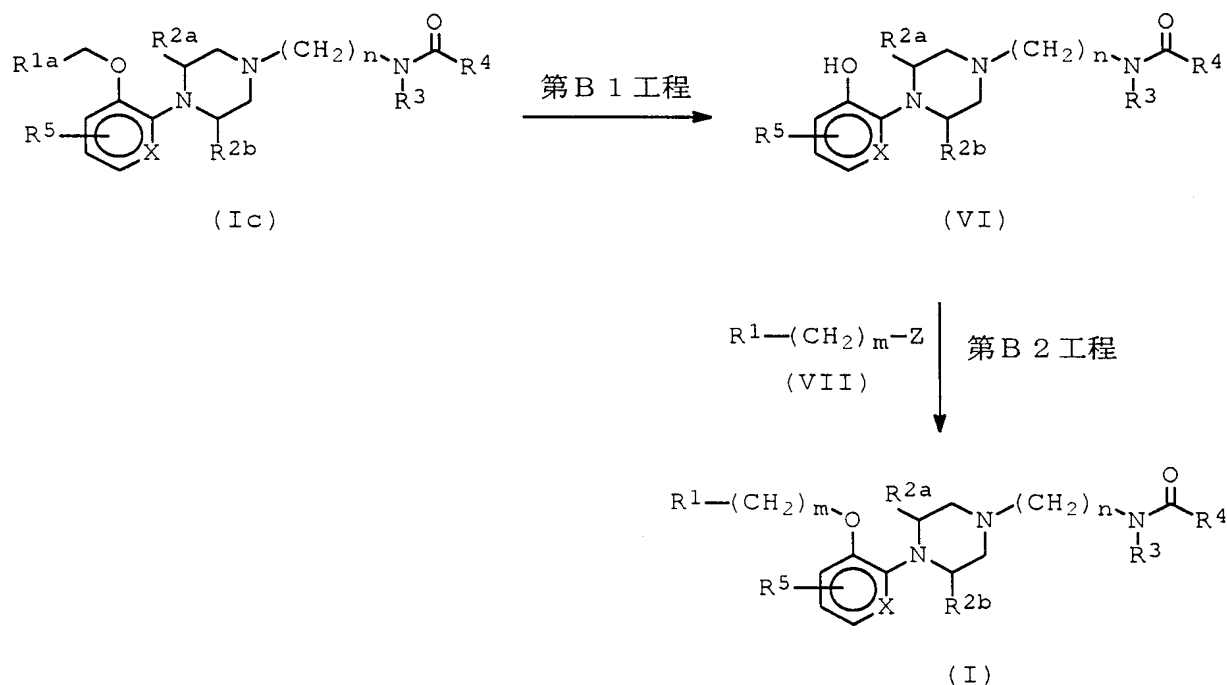
例示化合物番号 1365 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシチオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを挙げることができる。

本発明の化合物の製造方法を以下に示す。

[A法]



[B法]



上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、m、n及びXは、前述したものと同意義を示し、R<sup>1a</sup>は、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>アリール基或は同一又は異なつて置換基群αより選択される置換基を1乃至3個有するC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>アリール基を示し（上記「C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>アリール基」、「同一又は異なつて置換基群αより選択される置換基を1乃至3個有するC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>アリール基」及び「置換基群α」は前述したものと同意義を示す。）、R<sup>3a</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基（前述したものと同意義を示す。）を示し、Yはハロゲン原子を示し、Zは脱離基を示す。

Yの「ハロゲン原子」は、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり得、好適には弗素原子又は塩素原子である。

Zの「脱離基」は、通常、求核性残基として脱離する基であれば特に限定はないが、例えば、塩素原子、臭素原子又は沃素原子のようなハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基又はブタンスル

ホニルオキシ基のような  $C_1 - C_4$  アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、2, 2, 2-トリクロロエタンスルホニルオキシ基、3, 3, 3-トリブロモプロパンスルホニルオキシ基又は、4, 4, 4-トリフルオロブタンスルホニルオキシ基のような、ハロゲン  $C_1 - C_4$  アルカンスルホニルオキシ基；或はベンゼンスルホニルオキシ基、 $\alpha$ -ナフチルスルホニルオキシ基、 $\beta$ -ナフチルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、4-t-ブチルベンゼンスルホニルオキシ基、メシチレンスルホニルオキシ基又は6-エチル- $\alpha$ -ナフチルスルホニルオキシ基のような、 $C_1 - C_4$  アルキルを1乃至3個有してもよい  $C_6 - C_{10}$  アリールスルホニルオキシ基であり得、好適には、ハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、2, 2, 2-トリクロロエタンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基又はメシチレンスルホニルオキシ基であり、更に好適には、塩素原子、臭素原子、沃素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基又はメシチレンスルホニルオキシ基であり、特に好適には、塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。

A法は一般式 (I a) を有する化合物及び一般式 (I b) を有する化合物を製造する方法である。

#### 第A1工程 (縮合)

本工程は、不活性溶媒中、一般式 (I I I) を有する化合物又はその反応性誘導体〔酸ハライド類 (I V)、混合酸無水物類又は活性エステル類〕と一般式 (I I) を有する化合物又はその酸付加塩 (例えば、塩酸塩、硝酸塩又は硫酸塩のような鉍酸塩) を反応させ、化合物 (I a) を製造する工程であり、ペプチド合成法における常法、例えば、酸ハライド法、活性エステル法、混合酸無水物法又は縮合法 (好適には混合酸無水物法) によって行われる。

酸ハライド法は、不活性溶媒中、化合物 (I I I) をハロゲン化剤 (例えば、チオ

ニルクロリド、シュウ酸クロリド又は五塩化リン等)と反応させ、酸ハライドを製造するか或は公知の酸ハライド (I V) を、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下 (好適には塩基存在下)、化合物 (I I) 又はその酸付加塩と反応させることにより達成される。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；或は、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABCO) 又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン (DBU) のような有機アミン類であり得、好適には有機アミン類 (特にトリエチルアミン) である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド (HMPA) 又はヘキサメチルホスホラストリアミド (HMPT) のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはエーテル類 (特にテトラヒドロフラン) である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、ハロゲン化剤と化合物 (I I) との反応及び酸ハライドと化合物 (I I) との反応共、通常-20℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、両反応とも、通常10

分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を加えた後、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、或は反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

活性エステル法は、不活性溶媒中、化合物（I I I）を活性エステル化剤と反応させ、活性エステルを製造した後、不活性溶媒中、化合物（I I）と反応させることによって行われる。

両反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMP T）のようなアミド類；或はアセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

使用される活性エステル化剤は、例えば、N-ヒドロキシサクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール又はN-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ化合物或はジピリジルジスルフィドのようなジスルフィド化合物であり得、活性エステル化反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィンのような縮合剤の存在下に好適に行われる。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常、活性エステル化反応では、-70℃乃至150℃（好適には-10℃乃至100℃）であり、活性エステ

ル化合物と化合物 (I I) の反応では  $-20^{\circ}\text{C}$  乃至  $100^{\circ}\text{C}$  (好適には  $0^{\circ}\text{C}$  乃至  $50^{\circ}\text{C}$ ) である。

反応に要する時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、両反応ともに、通常、30分間乃至80時間 (好適には1時間乃至48時間) である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、酸ハライド法の場合と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

混合酸無水物法は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物 (I I I) と混合酸無水物化剤を反応させ、混合酸無水物を製造した後、不活性溶媒中、混合酸無水物と化合物 (I I) を反応させることにより行われる。

混合酸無水物を製造する反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する物であれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或はホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド (HMPA) 又はヘキサメチルホスホラストリアミド (HMP T) のようなアミド類であり得、好適にはエーテル類 (特にテトラヒドロフラン) である。

混合酸無水物化剤は、例えば、クロル炭酸エチル又はクロル炭酸イソブチルのような炭酸  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキルハライド、ピバロイルクロリドのような  $\text{C}_1 - \text{C}_5$  アルカノイルハライド或はジエチルシアノリン酸又はジフェニルシアノリン酸のような  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル若しくは  $\text{C}_6 - \text{C}_{14}$  アリールシアノリン酸であり得、好適には、炭酸  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキルハライド (特にクロル炭酸イソブチル) である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；或はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2.

2] オクタン (DABCO) 又は 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU) のような有機アミン類であり得、好適には有機アミン類 (特にトリエチルアミン) である。

混合酸無水物を製造する反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常 -50℃ 乃至 100℃ (好適には -10℃ 乃至 50℃) である。

混合酸無水物を製造する反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常 5 分間乃至 20 時間 (好適には 10 分間乃至 10 時間) である。

混合酸無水物と化合物 (I I) の反応に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類或はホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド (HMPA) 又はヘキサメチルホスホラストリアミド (HMP T) のようなアミド類であり得、好適にはエーテル類 (特にテトラヒドロフラン) である。

混合酸無水物と化合物 (I I) の反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等によって変化するが、通常 -30℃ 乃至 100℃ (好適には 0℃ 乃至 80℃) である。

混合酸無水物と化合物 (I I) の反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常 5 分間乃至 24 時間 (好適には 10 分間乃至 5 時間) である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、酸ハライド法の場合と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

縮合法は、不活性溶媒中、縮合剤存在下、化合物 (I I) と化合物 (I I I) を反応させることによって行われる。

使用される縮合剤は、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール又は 1-メチル-2-クロロピリジニウムヨージド-トリエチルアミンを挙げ得、好適にはジシクロヘキシルカルボジイミドである。

本反応は、前記の活性エステルを製造する反応と同様の条件下で行うことができる。



反応終了後、本工程の目的化合物は、酸ハライド法の場合と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

#### 第A2工程 (アルキル化)

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物(Ia)を一般式(V)を有する化合物と反応させ、化合物(Ib)を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド(HMPA)又はヘキサメチルホスホラストリアミド(HMPT)のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アミド類(特にジメチルホルムアミド)である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド類を挙げることができ、好適には、アルキルリチウム類(特にブチルリチウム)である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を加えた後、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、或は反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

B法は化合物（I）を別途に製造する方法である。

#### 第B1工程（脱保護）

本工程は、一般式（Ic）を有する化合物の水酸基の保護基でもあり得る、ベンジル基或は、同一又は異なって置換基群 $\alpha$ より選択される置換基を1乃至3個有するベンジル基を除去し、一般式（VI）を有する化合物を製造する工程である。

ベンジル基等の除去については、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス、第2版、T. W. グリーン・アンド・P. G. M. ワッツ、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インク [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, T.W.Greene & P.G.M.Wuts; John Wiley & Sons, Inc.] に記載される方法に従い行うことができるが、例えば、不活性溶媒中、還元剤と反応させることにより行われる。

還元剤との反応に使用される溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類或はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジメトキシエタンのようなエーテル類であり得、好適にはアルコール類（特にエタノール）である。

使用される還元剤は、例えば水素（Pd等を触媒として用いる）であり得、好適にはPd触媒存在下の水素である。

反応温度は、溶媒、原料、試薬等により異なるが、通常、0℃乃至80℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は、溶媒、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至10時間であり、好適には2時間乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒を濾去し、溶媒を留去することにより、目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

## 第B2工程 (縮合)

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物(VI)を一般式(VII)を有する化合物と反応させ、化合物(I)を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、第A2工程と同様のものであり得、好適にはアミド類(特にジメチルホルムアミド)である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム $t$ -ブトキシド又はリチウムメトキシドのようアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン、ピリジン、4-( $N,N$ -ジメチルアミノ)ピリジン、 $N,N$ -ジメチルアニリン、 $N,N$ -ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のよう有機アミン類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようアルキルリチウム類；リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようリチウムアルキルアミド類を挙げることができ、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に炭酸カリウム)である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であ

り、好適には0℃乃至50℃である。

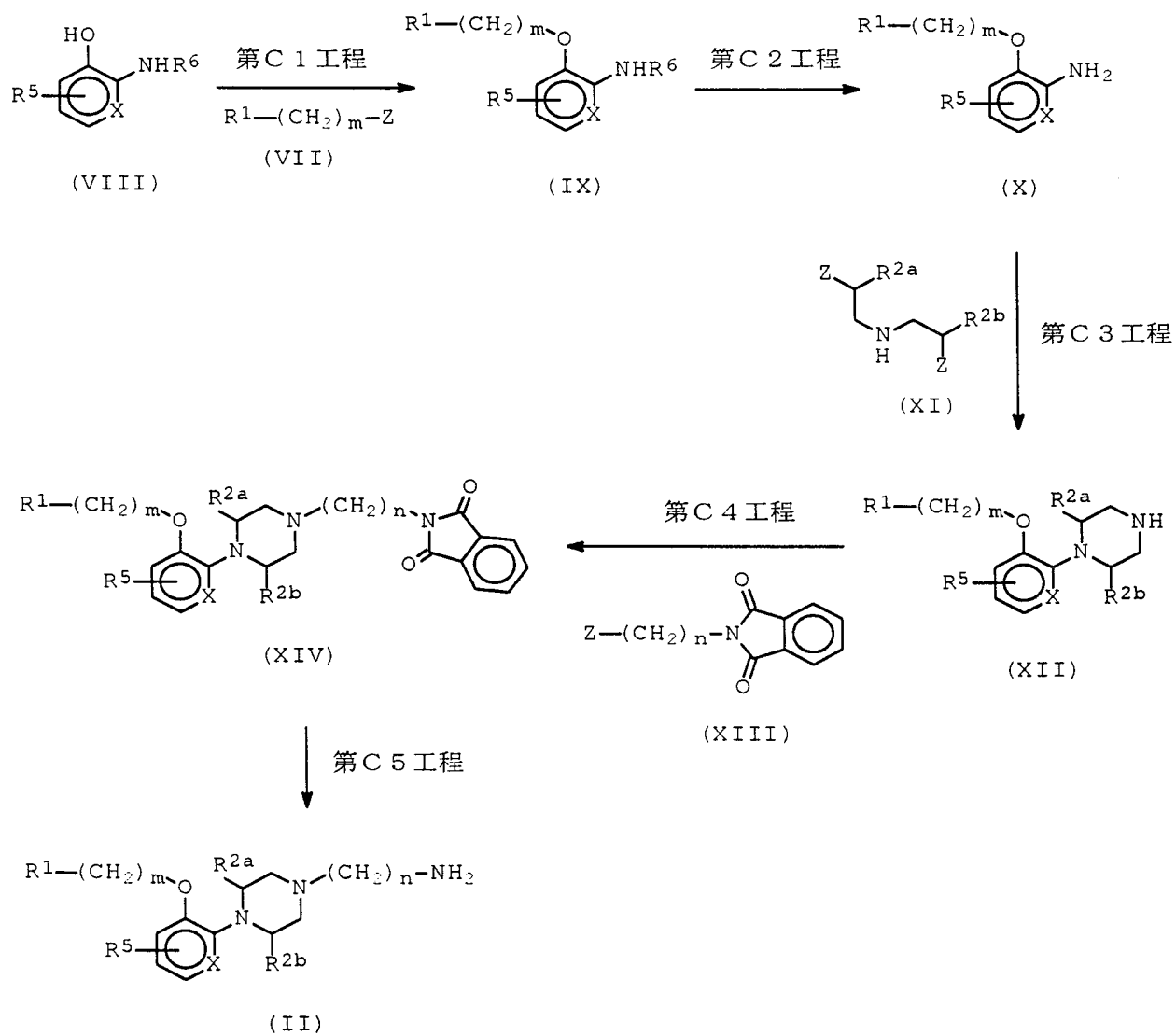
反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、第A2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

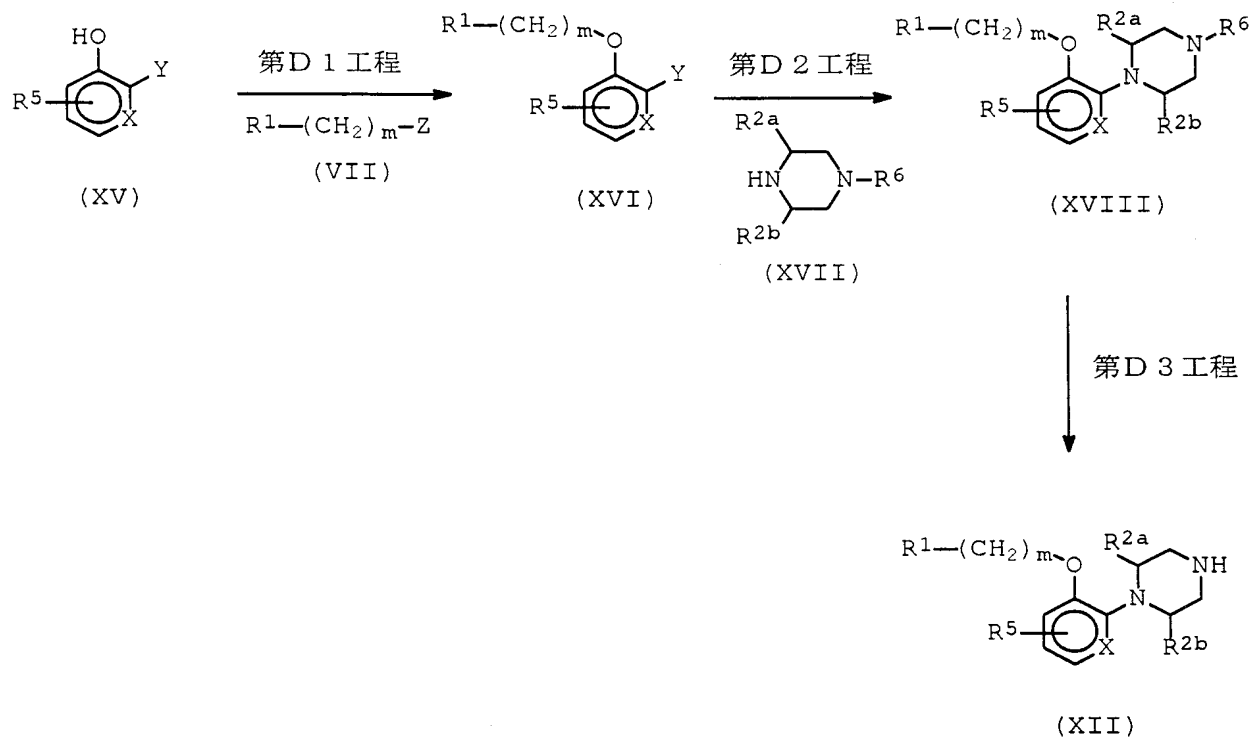
原料化合物（I I）、（I I I）、（I V）、（V I）及び（V I I）は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

また、原料化合物 (I I) は、以下の方法によっても製造される。

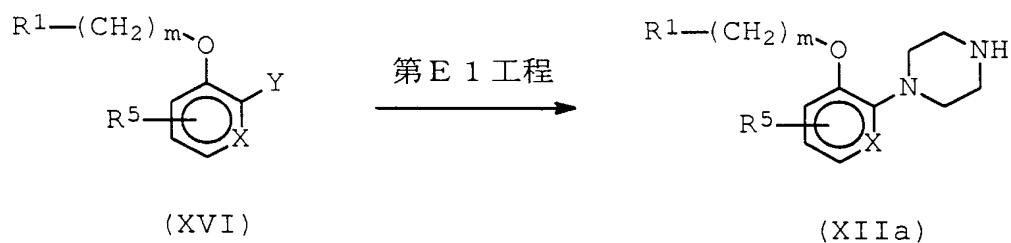
[C法]



[D法]



[E法]



上記に於て、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^5$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $X$ 、 $Y$ 及び $Z$ は前述したものと同意義を示し、 $R^6$ はアミノ基の保護基を示す。

$R^6$ の「アミノ基の保護基」は、有機合成化学の分野でよく知られたものなら、特に限定されないが、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ヒバロイル基、バレリル基、イソバレリル基又はヘキサノイル基のような $C_1 - C_6$ アルカノイル基；クロロアセチル基、ジク

クロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、3-フルオロプロピオニル基、4, 4-ジクロロブチリル基、メトキシアセチル基、ブトキシアセチル基、エトキシプロピオニル基又はプロポキシブチリル基のような、ハロゲン若しくは $C_1 - C_4$  アルコキシで置換された $C_1 - C_4$  アルカノイル基; アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基又はイソクロトノイル基のような不飽和 $C_1 - C_4$  アルカノイル基; ベンゾイル基、 $\alpha$ -ナフトイル基、 $\beta$ -ナフトイル基、2-フルオロベンゾイル基、2-ブロモベンゾイル基、2, 4-ジクロロベンゾイル基、6-クロロ- $\alpha$ -ナフトイル基、4-トルオイル基、4-プロピルベンゾイル基、4-*t*-ブチルベンゾイル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル基、6-エチル- $\alpha$ -ナフトイル基、4-アニソイル基、4-プロポキシベンゾイル基、4-*t*-ブトキシベンゾイル基、6-エトキシ- $\alpha$ -ナフトイル基、2-エトキシカルボニルベンゾイル基、4-*t*-ブトキシカルボニルベンゾイル基、6-メトキシカルボニル- $\alpha$ -ナフトイル基、4-フェニルベンゾイル基、4-フェニル- $\alpha$ -ナフトイル基、6- $\alpha$ -ナフチルベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、2-ニトロベンゾイル基又は6-ニトロ- $\alpha$ -ナフトイル基のような、ハロゲン、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $C_1 - C_4$  アルコキシカルボニル、 $C_6 - C_{10}$  アリール又はニトロで置換されてもよい $C_6 - C_{10}$  アリールカルボニル基; メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*s*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、クロロメトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-フルオロプロポキシカルボニル基、2-ブロモ-*t*-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジブロモ-*t*-ブトキシカルボニル基、トリエチルシリルメトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、4-トリプロピルシリルブトキシカルボニル基又は*t*-ブチルジメチルシリルプロポキシカルボニル基のような、ハロゲン又はトリ $C_1 - C_4$  アルキルシリルで置換されてもよい $C_1 - C_4$  アルコキシカルボニル基; ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、1, 3-ブタジエニルオキシカルボニル基又は2-ペンテニルオキシカルボニル基のような $C_2 - C_5$  アルケニルオキシカルボニル基; フタロイル基のようなアリールジカルボニル基; ベンジル基、 $\alpha$ -ナフチル

メチル基、 $\beta$ -ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル基又は9-アンスリルメチル基のようなアラルキル基；或はベンジルオキシカルボニル基、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル基、 $\alpha$ -ナフチルメチルオキシカルボニル基、 $\beta$ -ナフチルメチルオキシカルボニル基、9-アンスリルメチルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基又はp-ニトロベンジルオキシカルボニル基のような、メトキシ又はニトロで置換されてもよいC<sub>7</sub>-C<sub>15</sub>アラルキルオキシカルボニル基であり得、好適には、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルカノイル基；トリフルオロアセチル基；メトキシアセチル基；ベンゾイル基； $\alpha$ -ナフトイル基； $\beta$ -ナフトイル基；アニソイル基；ニトロベンゾイル基；C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基；メトキシカルボニル基；エトキシカルボニル基；t-ブトキシカルボニル基；2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基；トリエチルシリルメトキシカルボニル基；2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル基；アリルオキシカルボニル基；フタロイル基；ベンジル基；ベンジルオキシカルボニル基；又はニトロベンジルオキシカルボニル基であり、更に好適には、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルカノイル基又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基であり、特に好適にはホルミル基、アセチル基又はプロピオニル基である。

C法は化合物 (I I) を製造する方法である。

#### 第C 1工程 (縮合)

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、一般式 (V I I I) を有する化合物を、化合物 (V I I) と反応させ、一般式 (I X) を有する化合物を製造する工程であり、第B 2工程と同様の条件下で行うことができる。

#### 第C 2工程 (アミノ基の脱保護)

本工程は、不活性溶媒中、化合物 (I X) のアミノ基の保護基 (R<sup>6</sup>) を除去し、一般式 (X) を有する化合物を製造する工程である。

アミノ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。



アミノ基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-ブromo-*t*-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジブromo-*t*-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル基、9-アンスリルメチルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基又は*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸のような酸であり得、好適には塩酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド (HMPA) 又はヘキサメチルホスホラストリアミド (HMPT) のようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、更に好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にエタノール）、脂肪酸類（特に酢酸）或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には30℃乃至100℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分間乃

至20時間であり、好適には10分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は反応液を適宜中和し、溶媒を留去した後、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

アミノ基の保護基がアルカノイル類、アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル類、アルケニルオキシカルボニル類、アリールジカルボニル類、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム $t$ -ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン、ピリジン、4-( $N$ ,  $N$ -ジメチルアミノ)ピリジン、 $N$ ,  $N$ -ジメチルアニリン、 $N$ ,  $N$ -ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン

(DBU)のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、

ナトリウムエトキシド又はカリウム-*t*-ブトキシド) 或は有機アミン類 (特にヒドラジン又はメチルアミン) である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド (HMP A) 又はヘキサメチルホスホラストリアミド (HMP T) のようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類 (特にテトラヒドロフラン又はジオキサン)、アルコール類 (特にメタノール、エタノール)、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常 -10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常30分間乃至20時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒 (例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等) を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基がターシャリーブトキシカルボニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物（好適にはトリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルイオダイド又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート）又はルイス酸（好適には塩化アルミニウム）と処理することによっても除去することができる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド、クロロホルム）又はニトリル類（特にアセトニトリル）である。

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基がアリルオキシカルボニル基の場合は、特に、後述のアラルキル基等の場合の接触還元反応による除去方法と同様に除去することができる。即ちパラジウム、及びトリフェニルホスフィン又はニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

アミノ基の保護基が、アラルキル基又は $\text{C}_7 - \text{C}_{11}$ アラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適

である。

接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又はイソプロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム又はパラジウム-硫酸バリウムであり得、好適には、パラジウム-炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常1気圧乃至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常0℃乃至100℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常15分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒を濾去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド（HMP A）又はヘキサメチルホスホラストリアミド（HMP T）のようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）、ケトン類（特にアセトン）又はアミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）或はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（CAN）又は2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）であり得、好適には、アンモニウムセリウムナイトレイト（CAN）又は2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常0℃乃至150℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常15分間乃至24時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤を濾去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を濾取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

### 第C3工程（環化）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（X）を一般式（X I）を有する化

合物と反応させ、一般式 (X I I) を有する化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール又はターシャリーブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド (HMPA) 又はヘキサメチルホスホラストリアミド (HMP T) のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類（特にターシャリーブタノール）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABC O) 又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン (DBU) のような有機アミン類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなア

ルキルリチウム類；リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド類であり得、好適にはアルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、第A2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。尚、化合物（X I I）のピペラジン環を構成する2級アミンに保護基（好適にはアセチル基）をかけた後、単離精製し、次いで該保護基を脱保護することにより、本工程の目的化合物を精製することもできる。

#### 第C4工程（縮合）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（X I I）を一般式（X I I I）を有する化合物と反応させ、一般式（X I V）を有する化合物を製造する工程であり、第B2工程と同様の条件下で行うことができる。

#### 第C5工程（フタル基の除去）

本工程は、不活性溶媒中、化合物（X I V）を塩基と反応させ、化合物（I I）を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチル



ホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホラミド (HMPA) 又はヘキサメチルホスホラストリアミド (HMP T) のようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類、水或は上記有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適にはアルコール類（特にエタノール）である。

使用される塩基は、通常、ガブリエール合成 (Gabriel synthesis) に於けるフタルイミド基の加水分解に用いられるものであれば、特に限定はなく用いることができるが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類或はヒドラジン又は含水ヒドラジンのようなヒドラジン類であり得、好適にはヒドラジン－水和物である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常  $-10^{\circ}\text{C}$  乃至  $150^{\circ}\text{C}$  であり、好適には  $30^{\circ}\text{C}$  乃至  $100^{\circ}\text{C}$  である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常 10 分間乃至 12 時間であり、好適には 30 分間乃至 5 時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、第 A 2 工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

D 法は、C 法の間mediate化合物である化合物 (X I I) を別途に製造する方法である。

#### 第 D 1 工程 （縮合）

本工程は、不活性溶媒中、塩基存在下、一般式 (X V) を有する化合物を化合物 (V I I) と反応させ、一般式 (X V I) を有する化合物を製造する工程であり、第 B 2 工程と同様の条件下で行うことができる。

#### 第 D 2 工程 （縮合）

本工程は、不活性溶媒中、化合物 (X V I) を一般式 (X V I I) を有する化合物と反応させ、一般式 (X V I I I) を有する化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、第 A 2 工程と同様のものであり得、好適にはエーテル類（特にジエチレングリコールジメチルエーテル）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至200℃であり、好適には100℃乃至170℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、第A2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

#### 第D3工程 (アミノ基の脱保護)

本工程は、不活性溶媒中、化合物(XVII)のアミノ基の保護基(R<sup>6</sup>)を除去し、化合物(XI)を製造する工程であり、第C2工程と同様の条件下で行うことができる。

E法は、C法に於ける中間体化合物である、一般式(XIIa)を有する化合物を別途に製造する方法である。

#### 第E1工程 (縮合)

本工程は、化合物(XVI)をピペラジンと反応させ、化合物(XIIa)を製造する工程である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常30℃乃至200℃であり、好適には100℃乃至150℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至12時間であり、好適には10分間乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、第A2工程と同様に、常法に従って反応混合物から採取される。

原料化合物(VIII)、(XI)、(XIII)、(XV)及び(XVII)は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[発明を実施するための最良の態様]

以下に、実施例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例 1

N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号：7)

##### (a) N-(2-ベンジロキシフェニル)アセトアミド

2-ヒドロキシアセトアニリド 8.0 g (53 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 溶液を、窒素気流下炭酸カリウム 22.0 g (159 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (120 mL) 懸濁液に氷冷下滴下した。次いでブロモメチルベンゼン 7.6 mL (64 mmol) を滴下し、室温に昇温した後 2 時間反応させた。反応溶液を氷冷水に注ぎ、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去した。これを酢酸エチル及びヘキサンによって再結晶し N-(2-ベンジロキシフェニル)アセトアミド 11.8 g (92%) を得た。

##### (b) 2-ベンジロキシフェニルアミン

実施例 1 (a) で得られた N-(2-ベンジロキシフェニル)アセトアミド 11.8 g (49 mmol) をエタノール 200 mL に溶解させ、6 規定塩酸水溶液を 100 mL 加え、2 時間加熱還流した。反応溶液を室温に冷却し炭酸水素ナトリウムを加え中和した後、減圧下溶媒を溜去した。次いで、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し 2-ベンジロキシフェニルアミン 9.3 g (95%) を得た。

##### (c) 1-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エタノール

実施例 1 (b) で得られた 2-ベンジロキシフェニルアミン 11.6 g (58 mmol) を t-ブタノール 110 mL に溶解させ、ビス-(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 15.5 g (87 mmol) を加え、8 時間加熱還流させた。反応溶液を室温

まで冷却した後、炭酸ナトリウム 25.5 g (232 mmol) を加え、24 時間加熱還流させた。反応溶液をセライトを用いてろ過した後、ろ液を減圧下留去した。得られた残渣をピリジン 28 g (347 mmol) に溶解させ、氷冷下無水酢酸 17.7 g (173 mmol) を滴下し、室温に昇温した後 1 時間反応させた。反応溶液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン 13.8 g (76%) を得た。

(d) 1-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン

実施例 1 (c) で得られた 1-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン 1.6 g (5.2 mmol) に 6 規定塩酸水溶液 100 mL を加え、1 時間加熱還流させた。氷冷後 7 規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、水層を塩化メチレンで抽出した後、有機層を水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去し、1-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン 1.4 g (100%) を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

(e) 2-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)イソインドール-1,3-ジオン

実施例 1 (d) で得られた 1-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン 1.02 g (3.8 mmol) を、窒素気流下 N,N-ジメチルホルムアミド 10 mL に溶解させ、炭酸カリウム 0.62 g (4.5 mmol) 及び 2-(4-ブromoブチル)イソインドール-1,3-ジオン 1.27 g (4.5 mmol) を順次加え、100°C で 2 時間反応させた。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)イソインドール-1,3-ジオン 1.40 g (78%) を得た。

(f) 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン

実施例 1 (e) で得られた 2-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)イソインドール-1,3-ジオン 1.31 g (2.8 mmol) をエタノール 20 mL に溶解させ、ヒドラジン 1 水和物 (80%) 0.36 m

L (6.0 mmol) を加え、2時間加熱還流させた。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、減圧下溶媒を溜去した。次いで、水層を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去し、4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン 0.89 g (94%) を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

(g) N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

実施例 1 (f) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン 112 mg (0.33 mmol) をテトラヒドロフラン 1 mL に溶解させ、トリエチルアミン 43 mg (0.36 mmol) を加え、氷冷後ベンゾイルクロリド 50 mg (0.36 mmol) を滴下し、室温に昇温し 10 分間反応させた。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド 117 mg (80%) を結晶として得た。

融点 : 114-116°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.58-1.78(m, 4H), 2.45(t, J=6.8Hz, 2H), 2.50-2.70(m, 4H), 3.00-3.20(m, 4H), 3.49(q, J=6.1Hz, 2H), 5.12(s, 2H), 6.63-6.75(m, 1H), 6.88-7.04(m, 4H), 7.28-7.52(m, 8H), 7.73-7.82(m, 2H) .

## 実施例 2

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド (例示化合物番号 : 171)

実施例 1 (f) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 93-94°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.60-1.73(m,4H), 2.46(t,J=6.6Hz,2H), 2.55-2.70(m,4H), 3.10-3.20(m,4H), 3.41-3.51(m,2H), 5.13(s,2H), 6.33-6.43(m,1H), 6.86-7.00(m,4H), 7.04-7.09(m,1H), 7.27-7.50(m,7H) .

### 実施例 3

N- (2- (4- (2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド (例示化合物番号 : 1)

(a) 2- (4- (2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル アミン

実施例 1 (d) で得られた 4- (2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン及び 2- (2-ブロモエチル) イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) N- (2- (4- (2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド

実施例 3 (a) で得られた 2- (4- (2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチルアミン及びベンゾイルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 126-128°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.62-2.71(m,6H), 3.13-3.22(m,4H), 3.59(q,J=5.5Hz,2H), 5.14(s,2H), 6.83-6.91(m,1H), 6.92-7.01(m,4H), 7.30-7.54(m,8H), 7.76-7.82(m,2H).

### 実施例 4

チオフェン-3-カルボン酸 4- (4- (2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド (例示化合物番号 : 176)

実施例 1 (f) で得られた 4- (4- (2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミン 166 mg (0.49 mmol) をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解させ、チオフェン-3-カルボン酸 68 mg (0.53 mmol)、トリエチルアミン 0.14 mL (0.97 mmol) 及びジフェニルりん酸アジド 0.11

mL (0.53 mmol) を順次加え、室温で3時間反応させた。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶により精製し、チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 180 mg (82%) を得た。

融点 : 114-115°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.60-1.72(m, 4H), 2.45-2.55(m, 2H), 2.61-2.71(m, 4H), 3.11-3.22(m, 4H), 3.42-3.51(m, 2H), 5.13(s, 2H), 6.40-6.49(m, 1H), 6.91-7.01(m, 4H), 7.27-7.48(m, 8H), 7.82-7.88(m, 1H) .

#### 実施例 5

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号 : 169)

実施例 3 (a) で得られた 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 148-151°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.57-2.72(m, 6H), 3.08-3.21(m, 4H), 3.56(q, J=5.5Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.73-6.83(m, 1H), 6.91-7.01(m, 4H), 7.06-7.11(m, 1H), 7.27-7.52(m, 7H).

#### 実施例 6

N-(4-(4-(2-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号 : 1511)

(a) N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

実施例 1 (g) で得られた N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド 500 mg (1.1 mmol) をメタノール

10 mLに溶解させ、10%パラジウム-活性炭50 mgを加え、水素気流下室温で8時間反応させた。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド394 mg (97%)を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

(b) N-(4-(4-(2-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

実施例6(a)で得られたN-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド118 mg (0.33 mmol)及び4-クロロメチルピリジン塩酸塩60 mg (0.37 mmol)を2-ブタノン2 mLに溶解させ、次いで炭酸カリウム115 mg (0.83 mmol)を加え、1週間加熱還流させた。反応溶液を室温に冷却し、水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-(4-(4-(2-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド125 mg (85%)を結晶として得た。

融点 : 128-131°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.65-1.78(m, 4H), 2.49(t, J=6.8Hz, 2H), 2.60-2.71(m, 4H), 3.07-3.19(m, 4H), 3.51(q, J=6.1Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.67(br s, 1H), 6.86-7.00(m, 4H), 7.37-7.52(m, 5H), 7.76(d, J=6.3Hz, 2H), 8.63(d, J=6.3Hz, 2H) .

#### 実施例 7

N-(4-(4-(2-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号 : 1377)

実施例6(a)で得られたN-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド及び2-クロロメチルピリジンを、実施例6(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 118-121°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.59-1.71(m, 4H), 2.51(t, J=6.6Hz, 2H), 2.64-2.73(m, 4H), 3.13-3.22(m, 4H), 3.51(q, J=5.9Hz, 2H), 5.25(s, 2H), 6.70(s, 1H), 6.91-7.01(m, 4H),



7.21-7.82(m,8H), 8.59(d,J=4.3Hz,1H).

#### 実施例 8

N-(4-(4-(2-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 1447)

実施例 6 (a) で得られた N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド及び 3-クロロメチルピリジンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 98-100°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.60-1.72(m,4H), 2.46(t,J=6.7Hz,2H), 2.55-2.66(m,4H), 3.04-3.16(m,4H), 3.49(q,J=6.1Hz,2H), 5.13(s,2H), 6.68(br s,1H), 6.91-7.01(m,4H), 7.31-7.52(m,4H), 7.75-7.80(m,3H), 8.57-8.59(m,1H), 8.72(d,J=2.0Hz,1H) .

#### 実施例 9

N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ニコチンアミド (例示化合物番号: 186)

実施例 1 (f) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びニコチン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 91-92°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.60-1.80(m,4H), 2.47(t,J=6.6Hz,2H), 2.52-2.68(m,4H), 3.00-3.19(m,4H), 3.51(q,J=6.0Hz,2H), 5.12(s,2H), 6.87-7.10(m,5H), 7.25-7.48(m,6H), 8.11(dt,J=7.9Hz,J=1.8Hz,1H), 8.71(dd,J=4.8Hz,J=1.8Hz,1H), 8.97(d,J=1.8Hz,1H).

#### 実施例 10

N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ニコチンアミド (例示化合物番号: 184)

実施例 3 (a) で得られた 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-

1-イル) エチルアミン及びニコチン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 116-118°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.62-2.72(m, 6H), 3.09-3.21(m, 4H), 3.60(q, J=5.8Hz, 2H), 5.13(s, 2H), 6.91-7.09(m, 5H), 7.27-7.49(m, 6H), 8.14(dt, J=8.0Hz, J=2.0Hz, 1H), 8.73(dd, J=4.7Hz, J=2.0Hz, 1H), 8.98-9.01(m, 1H) .

#### 実施例 11

ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド 3 塩酸塩 (例示化合物番号 : 181)

(a) ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド

実施例1(f)で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミン及びピリジン-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) ピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド 3 塩酸塩

氷冷攪拌下、4規定塩酸-酢酸エチル溶液0.39ml (1.57mmol)を、実施例11(a)で得られたピリジン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド200mg (0.45mmol)の塩化メチレン(2ml)溶液に滴下し、30分間攪拌させた。減圧下溶媒を溜去し、目的化合物249mg (100%)をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.40-2.20(m, 4H), 3.09-3.22(m, 2H), 3.43-3.68(m, 8H), 4.05-4.37(m, 2H), 5.27(s, 2H), 6.93-7.05(m, 2H), 7.11-7.22(m, 1H), 7.27-7.60(m, 9H), 7.90-8.00(m, 1H), 8.20-8.32(m, 1H), 8.42-8.65(m, 2H) .

#### 実施例 12

N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチル) イソニコチンアミド (例示化合物番号 : 191)

実施例 1 (f) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミン及びイソニコチン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 115-118°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.50-1.80(m, 4H), 2.48(t, J=8.2Hz, 2H), 2.55-2.70(m, 4H), 3.03-3.20(m, 6H), 3.50(q, J=6.0Hz, 2H), 5.12(s, 2H), 6.86-7.00(m, 4H), 7.02-7.19(m, 1H), 7.31-7.47(m, 6H), 7.61(dd, J=3.8Hz, J=1.7Hz, 2H), 8.72(dd, J=3.8Hz, J=1.7Hz, 2H) .

### 実施例 13

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド (例示化合物番号 : 173)

(a) 3-ベンジロキシ-2-ブロモピリジン

2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン及びベンジルブロミドを、実施例 1 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン

実施例 13 (a) で得られた 3-ベンジロキシ-2-ブロモピリジン 1 g (3.8 mmol) をピペラジン 3.2 g と混合させ、30 分間加熱還流させた。過剰のピペラジンを再結晶により除き、ろ液に水及び酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、1-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン 0.95 g (95%) を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。

(c) 4-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミン

実施例 13 (b) で得られた 1-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン及び 2-(4-ブロモブチル) イソインドール-1,3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

(d) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) ブチルアミド

実施例 13 (c) で得られた 4-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を油状物質として得た。

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.67-1.70(m,4H), 2.49(t,J=6.9Hz,2H), 2.62-2.68(m,4H), 3.44-3.54(m,6H), 5.09(s,2H), 6.47(br.s,1H), 6.80(dd,J=7.9Hz,J=4.7Hz,1H), 7.04-7.11(m,2H), 7.31-7.45(m,6H), 7.48-7.54(m,1H), 7.89(dd,J=4.7Hz,J=1.3Hz,1H) .

#### 実施例 14

N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)イソニコチンアミド (例示化合物番号 : 189)

実施例 3 (a) で得られた 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びイソニコチン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 122-123°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.64-2.75(m,6H), 3.13-3.22(m,4H), 3.59(q,J=5.5Hz,2H), 5.14(s,2H), 6.95-7.09(m,5H), 7.27-7.50(m,5H), 7.60-7.65(m,2H), 8.74-8.78(m,2H).

#### 実施例 15

ピリジン-2-カルボン酸 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 3 塩酸塩 (例示化合物番号 : 179)

実施例 3 (a) で得られた 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びピリジン-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、ピリジン-2-カルボン酸 2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 135-139°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 3.32-3.43(m,2H), 3.44-3.80(m,8H), 4.00-

4.13(m,2H), 5.24(s,2H), 6.92-7.02(m,2H), 7.12-7.20(m,1H), 7.27-7.60(m,8H), 7.92-8.02(m,1H), 8.19-8.28(m,1H), 8.60-8.70(m,1H), 9.10-9.20(m,1H) .

#### 実施例 1 6

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチルアミド (例示化合物番号: 172)

(a) 2-(4-(2-(2-ピリジン-4-イルエチル) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチルアミン

実施例 1 3 (b) で得られた 1-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン及び 2-(2-ブロモエチル) イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチルアミド

実施例 1 6 (a) で得られた 2-(4-(2-(2-ピリジン-4-イルエチル) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 133-134°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.65-2.72(m,6H), 3.36-3.44(m,4H), 3.86(t, J=6.7Hz, 2H), 5.08(s, 2H), 6.76(dd, J=7.8Hz, J=5.0Hz, 1H), 7.06(dd, J=7.8Hz, J=5.0Hz, 1H), 7.33-7.41(m, 5H), 7.69-7.74(m, 2H), 7.81-7.88(m, 3H) .

#### 実施例 1 7

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(3-フルオロベンジロキシ) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチルアミド

(例示化合物番号: 258)

(a) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチルアミド

実施例 16 (b) で得られたチオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチルアミドを、実施例 6 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) チオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(3-フルオロベンジロキシ)ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチルアミド

実施例 17 (a) で得られたチオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチルアミド及び1-ブロモメチル-3-フルオロベンゼンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を油状物質として得た。

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2.64-2.69(m,6H), 3.48-3.49(m,4H), 3.54(q,J=5.6Hz,2H), 5.10(s,2H), 6.80-6.85(m,2H), 7.00-7.20(m,5H), 7.33-7.41(m,1H), 7.46(d,J=4.2Hz,1H), 7.50(d,J=6.7Hz,1H), 7.92(dd,J=4.9Hz,J=1.5Hz,1H) .

#### 実施例 18

チオフエン-2-カルボン酸 3-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) プロピルアミド (例示化合物化合物 : 175)

(a) 3-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) プロピルアミン

実施例 13 (b) で得られた1-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン及び2-(3-ブロモプロピル) イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) チオフエン-2-カルボン酸 3-(4-(3-ベンジロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) プロピルアミド

実施例 18 (a) で得られた3-(4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチルアミン及びチオフエン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 128-129°C ;

125

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.76-1.85(m,2H), 2.58-2.67(m,6H), 3.52-3.60(m,6H), 5.10(s,2H), 6.79-7.43(m,9H), 7.55(d,J=3.9Hz,1H), 7.91(d,J=4.7Hz,1H), 8.04(br.s,1H).

## 実施例 19

チオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(4-メトキシベンジロキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

(例示化合物番号 : 556)

実施例 17 (a) で得られたチオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド及び1-クロロメチル-4-メトキシベンゼンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を油状物質として得た。

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.63-2.67(m,6H), 3.44-3.52(m,4H), 3.55(q,J=5.6Hz,2H), 3.83(s,3H), 5.02(s,2H), 6.78-7.50(m,10H), 7.90(d,J=4.6Hz,1H) .

## 実施例 20

チオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(4-メチルベンジロキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

(例示化合物番号 : 398)

実施例 17 (a) で得られたチオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド及び1-クロロメチル-4-メチルベンゼンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 125-126°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.37(s,3H), 2.61-2.67(m,6H), 3.47-3.58(m,6H), 5.05(s,2H), 6.79-7.50(m,10H), 7.90(d,J=5.0Hz,1H) .

## 実施例 21

チオフエン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5

ージメチルピペラジンー1-イル) ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号: 170)

(a) 1-(2-ベンジロキシフェニル)-2,6-ジメチルピペラジン

実施例1(b)で得られた2-ベンジロキシフェニルアミン及びビス-(2-クロプロピル)アミンを、実施例1(c)、次いで実施例1(d)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) ブチルアミン

実施例21(a)で得られた1-(2-ベンジロキシフェニル)-2,6-ジメチルピペラジン及び2-(4-ブロモブチル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) ブチルアミド 2塩酸塩

実施例21(b)で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1(g)と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 :90-100°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.27(d, J=7.3Hz, 3H), 1.48(d, J=5.6Hz, 3H), 1.58-1.89(m, 2H), 1.98-2.11(m, 1H), 2.68-2.78(m, 1H), 3.35-3.72(m, 10H), 5.10(s, 2H), 6.96-7.46(m, 12H), 7.84(d, J=4.3Hz, 1H), 11.52(br.s, 2H).

## 実施例22

N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号: 9)

実施例21(b)で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-



ジメチルピペラジン-1-イル) ブチルアミンを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) ブチル) ベンズアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 :90-100℃ ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.20(d,J=6.7Hz,3H), 1.45(d,J=5.6Hz,3H), 1.71-1.93(m,2H), 2.13-2.20(m,1H), 2.63-2.71(m,1H), 3.31-3.74(m,10H), 5.05(s,2H), 6.95-7.47(m,12H), 7.81(br.s,1H), 8.01(d,J=7.9Hz,1H), 8.02(d,J=7.4Hz,1H) .

### 実施例 23

チオフエン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号 : 1219)

(a) 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

実施例 1 (c) で得られた 1-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノンを、実施例 6 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

実施例 23 (a) で得られた 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン及び 2-クロロメチルチオフエンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) 1-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン

実施例 23 (b) で得られた 1-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン 820mg (2.6mmol) をエタノール 20mL に溶解させ、10規定水酸化カリウム水溶液を加え、4時間加熱還流させた。反応溶液に水を加え、水層を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、1-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン 700mg (98%) を得

た。これは精製することなく次の反応に用いた。

(d) 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジ  
ン-1-イル)ブチルアミン

実施例 23 (c) で得られた 1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(4-ブロモブチル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(e) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イル  
メトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

実施例 23 (d) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 168-169°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.70-1.80(m,2H), 2.03-2.15(m,2H), 3.07-3.16(m,4H), 3.55-3.65(m,8H), 5.26(s,2H), 6.94-7.18(m,7H), 7.35(d,J=7.1Hz,1H), 7.45(d,J=7.1Hz,1H), 7.51(br.s,1H), 7.92(br.s,1H), 12.15(br.s,2H) .

#### 実施例 24

N-(4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン  
-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号 : 1182)

実施例 23 (d) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 108-109°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.63-1.74(m,4H), 2.45(t,J=6.8Hz,2H), 2.56-

2.68(m,4H), 3.05-3.15(m,4H), 3.50(q,J=6.1Hz,2H), 5.27(s,2H), 6.70(br.s,1H), 6.89-7.77(m,12H).

## 実施例 25

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号: 1334)

(a) 1-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

実施例 23 (a) で得られた 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン及びオーガニック・シンセシス・コレクション IV, 第 921 頁 (1963 年) [Organic Syntheses Collective Volume IV, 921, (1963).] に記載の方法に従い合成した 3-ブロモメチルチオフェンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン

実施例 25 (a) で得られた 1-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノンを、実施例 23 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン

実施例 25 (b) で得られた 1-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(4-ブロモブチル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(d) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

実施例 25 (c) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-

2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 196-202°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.75-1.89(m, 2H), 2.00-2.17(m, 2H), 2.90-3.13(m, 4H), 3.50-3.65(m, 8H), 5.15(s, 2H), 6.98-7.05(m, 3H), 7.05-7.18(m, 3H), 7.30-7.35(m, 1H), 7.35-7.43(m, 1H), 7.45-7.52(m, 1H), 7.93-8.00(m, 1H) .

## 実施例 26

N-(4-(4-(2-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号 : 1297)

実施例 25 (c) で得られた 4-(4-(2-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びベンゾイルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 122-126°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.64-1.75(m, 4H), 2.45-2.55(m, 2H), 2.61-2.71(m, 4H), 3.10-3.20(m, 4H), 3.43-3.55(m, 2H), 5.12(s, 2H), 6.65-6.80(m, 1H), 6.85-7.03(m, 4H), 7.11-7.18(m, 1H), 7.27-7.50(m, 5H), 7.75-7.81(m, 2H) .

## 実施例 27

チオフエン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号 : 1340)

実施例 25 (c) で得られた 4-(4-(2-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びチオフエン-3-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、チオフエン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 193-200°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.70-1.83(m,2H), 2.00-2.10(m,2H), 2.86-3.10(m,4H), 3.40-3.60(m,8H), 5.11(s,2H), 6.93-7.02(m,3H), 7.03-7.13(m,2H), 7.28-7.33(m,2H), 7.34-7.40(m,1H), 7.64-7.77(m,2H), 8.19-8.23(m,1H) .

#### 実施例 28

1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド (例示化合物番号 : 124)

実施例 1 (f) で得られた 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及び 1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 112-113°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.55-1.72(m,4H), 2.44(t,J=6.8Hz,2H), 2.59-2.67(m,4H), 3.11-3.21(m,4H), 3.45(q,J=6.1Hz,2H), 5.13(s,2H), 6.14(br.s,1H), 6.16-6.23(m,1H), 6.52-6.53(m,1H), 6.88-6.89(m,1H), 6.95-7.50(m,9H), 9.45(br.s,1H) .

#### 実施例 29

1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド

(例示化合物番号 : 1205)

実施例 23 (d) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及び 1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 116-117°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.59-1.72(m,4H), 2.40-2.53(m,2H), 2.60-2.69(m,4H), 3.12-3.21(m,4H), 3.45(q,J=6.2Hz,2H), 5.28(s,2H), 6.14-7.33(m,11H), 9.42(br.s,2H) .

## 実施例 30

N-(4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジ  
ン-1-イル)ブチル)ニコチンアミド (例示化合物番号: 1234)

実施例 23 (d) で得られた 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びニコチン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 100-110°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.83-1.89(m, 2H), 2.12-2.19(m, 2H), 3.31-4.65(m, 12H), 5.55(s, 2H), 6.96-8.03(m, 8H), 9.13-9.34(m, 3H), 10.08(s, 1H) .

## 実施例 31

N-(2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジ  
ン-1-イル)エチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 1296)

(a) 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジ  
ン-1-イル)エチルアミン

実施例 25 (b) で得られた 1-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(2-ブロモエチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) N-(2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピ  
ペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド

実施例 31 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びベンゾイルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 155-158°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.62-2.73(m, 6H), 3.10-3.22(m, 4H), 3.59(q, J=5.6Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.83-6.91(m, 1H), 6.92-7.03(m, 4H), 7.15(dd, J=4.7Hz, J=1.3Hz, 1H), 7.28-7.38(m, 2H), 7.41-7.52(m, 3H), 7.77-7.83(m, 2H) .

## 実施例 3 2

チオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

(例示化合物番号：1332)

実施例 3 1 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフエン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：162-165℃；

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm：2.6-2.7(m,6H), 3.1-3.2(m,4H), 3.57(q,J=5.6Hz,2H), 5.14(s,2H), 6.78(br.s,1H), 6.9-7.0(m,4H), 7.08(dd,J=4.9Hz,J=3.8Hz,1H), 7.15(d,J=5.2Hz,1H), 7.30-7.36(m,2H), 7.46(d,J=5.7Hz,1H), 7.51(d,J=3.9Hz,1H)。

## 実施例 3 3

チオフエン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

(例示化合物番号：1338)

実施例 3 1 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフエン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフエン-3-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：161-163℃；

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm：2.6-2.7(m,6H), 3.1-3.2(m,4H), 3.56(q,J=5.6Hz,2H), 5.14(s,2H), 6.70(br.s,1H), 6.9-7.0(m,4H), 7.15(dd,J=4.7Hz,J=1.2Hz,1H), 7.31-7.37(m,3H), 7.39(dd,J=5.2Hz,J=1.2Hz,1H), 7.86-7.88(m,1H)。

## 実施例 3 4

チオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

(例示化合物番号：1217)

(a) 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン

実施例 23 (c) で得られた 1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(2-ブロモエチル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

実施例 34 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 129-132°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.64-2.71(m,6H), 3.12-3.20(m,4H), 3.56(q,J=5.6Hz,2H), 5.28(s,2H), 6.76(br.s,1H), 6.93-7.09(m,7H), 7.32(dd,J=5.4Hz,J=1.2Hz,1H), 7.46(d,J=5.8Hz,2H), 7.51(dd,J=4.4Hz,J=1.2Hz,1H) .

実施例 35

チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

(例示化合物番号 : 1223)

実施例 34 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 117-119°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.63-2.71(m,6H), 3.12-3.20(m,4H), 3.55(q,J=5.6Hz,2H), 5.28(s,2H), 6.71(br.s,1H), 6.97-7.40(m,9H), 7.87(dd,J=2.6Hz,J=1.2Hz,1H) .



## 実施例 3 6

チオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(チオフエン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 3塩酸塩

(例示化合物番号：1220)

実施例 2 3 (b) で得られたチオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド及びチオフエン-2-イルメタノールを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(3-(チオフエン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点：94-96℃；

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm：3.44-4.48(m,12H), 5.31(s,2H), 7.00-8.81(m,9H), 8.83(br.s,1H)。

## 実施例 3 7

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号：1208)

実施例 2 3 (d) で得られた 4-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点：102-110℃；

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm：1.70-1.76(m,2H), 2.03-2.05(m,2H), 3.01-6.67(m,12H), 3.93(s,3H), 5.30(s,2H), 6.01(s,1H), 6.70(s,1H), 6.88-7.34(m,9H)。

## 実施例 3 8

チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド (例示化合物番号: 1031)

(a) 1-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エタノン

実施例 23 (a) で得られた 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エタノン及びジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティー, 第 72 巻, 第 2195 頁 (1950 年) [J.Am.Chem.Soc., 72, 2195, (1950).] に記載の方法に従い合成した 2-クロロメチルフランを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン

実施例 38 (a) で得られた 1-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エタノンを、実施例 23 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン

実施例 38 (b) で得られた 1-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(2-ブロモエチル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(d) チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド

実施例 38 (c) で得られた 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 115-118°C ;

NMR スペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.66-2.70(m, 6H), 3.10-3.21(m, 4H), 3.56(q, J=5.6 Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 6.36-6.40(m, 2H), 6.78(br.s, 1H), 6.92-7.00(m, 4H), 7.08(dd, J=4.9 Hz, J=3.7 Hz, 1H), 7.43-7.51(m, 3H) .

## 実施例 39

1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

(例示化合物番号: 1021)

実施例 38 (c) で得られた 2-(4-(2-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及び 1 H-ピロール-2-カルボン酸を用い、実施例 4 と同様に反応を行い目的化合物を結晶として得た。

融点: 100-101°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.61-2.74(m, 6H), 3.09-3.21(m, 4H), 3.54(q, J=5.7Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 6.24(dd, J=6.5Hz, J=2.6Hz, 1H), 6.36-6.40(m, 2H), 6.55-6.60(m, 2H), 6.92-6.93(m, 1H), 6.94-7.01(m, 4H), 7.44(d, J=1.8Hz, 1H), 9.37(br.s, 1H) .

## 実施例 40

1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

(例示化合物番号: 1316)

実施例 31 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及び 1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 185-187°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.60-2.75(m, 6H), 3.10-3.20(m, 4H), 3.54(q, J=5.6Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.24(dd, J=6.0Hz, J=2.8Hz, 1H), 6.52-6.63(m, 2H), 6.90-6.95(m, 1H), 6.95-7.01(m, 4H), 7.15(dd, J=4.0Hz, J=2.8Hz, 1H), 7.30-7.38(m, 2H), 9.34(br.s, 1H) .

## 実施例 41

1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-

3-イルメトキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミド

2 塩酸塩 (例示化合物番号: 1 3 2 2)

実施例 3 1 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点: 74-79°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.00(br.s, 1H), 3.19-3.28(m, 2H), 3.47-3.70(m, 6H), 3.82-3.91(m, 2H), 3.94(s, 3H), 5.10(s, 2H), 6.11(dd, J=4.0Hz, J=2.5Hz, 1H), 6.70-6.73(m, 1H), 6.95(s, 1H), 6.96-6.98(m, 2H), 7.05(t, J=4.3Hz, 1H), 7.09-7.12(m, 2H), 7.16-7.21(m, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.37(dd, J=4.9Hz, J=2.9Hz, 1H), 8.18(br.s, 1H) .

#### 実施例 4 2

#### 1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド

(例示化合物番号: 1 2 0 3)

実施例 3 4 (a) で得られた 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及び 1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 145-147°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.62-3.58(m, 12H), 5.28(s, 2H), 6.21-7.33(m, 11H), 9.67(br.s, 1H) .

#### 実施例 4 3

#### 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩

(例示化合物番号：1206)

実施例34(a)で得られた2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及び1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点：111-112°C；

NMRスペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm：3.87-3.91(m,8H), 3.94(s,3H), 4.35-4.47(m,2H), 5.07(br.s,2H), 5.66(s,2H), 6.10-8.13(m,11H)。

#### 実施例44

3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド

(例示化合物番号：1213)

実施例34(a)で得られた2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及び3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点：123-124°C；

NMRスペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm：2.46(s,3H), 2.64(s,3H), 2.65-3.54(m,12H), 5.28(s,2H), 6.54(br.s,1H), 6.96-7.34(m,7H)。

#### 実施例45

1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド

(例示化合物番号：1204)

(a) 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン

実施例 23 (c) で得られた 1-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド

実施例 45 (a) で得られた 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン及び 1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 132-134°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.79(sep,J=5.9Hz,2H), 2.58(t,J=5.9Hz,2H), 2.61-2.75(m,4H), 3.10-3.28(m,4H), 3.55(q,J=5.9Hz,2H), 5.27(s,2H), 6.91-7.04(m,5H), 7.07(d,J=3.1Hz,1H), 7.31(dd,J=4.2Hz,J=1.1Hz,1H), 7.70(br.s,1H), 10.16(br.s,1H) .

#### 実施例 46

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号 : 1207)

実施例 45 (a) で得られた 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.22(sep,J=6.0Hz,2H), 3.15-3.22(m,2H), 3.44-3.65(m,8H), 3.94(s,3H), 4.08-4.24(m,2H), 5.42(s,2H), 6.07(dd,J=3.9Hz,J=2.6Hz,1H), 6.07(s,1H), 6.96-7.03(m,3H), 7.07(d,J=6.0Hz,1H), 7.18(d,J=2.1Hz,1H), 7.33(dd,J=5.2Hz,J=1.2Hz,1H), 7.44(d,J=7.9Hz,1H), 7.63(br.s,1H), 12.53(br.s,1H) .

## 実施例 47

N- (2- (4- (2- (3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド (例示化合物番号: 444)

(a) N- (2- (4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド

実施例 3 (b) で得られた N- (2- (4- (2-ベンジロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミドを、実施例 6 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) N- (2- (4- (2- (3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド

実施例 47 (a) で得られた N- (2- (4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド及び 1-クロロメチル-3-メトキシベンゼンを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 121-122°C ;

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.65-2.74(m, 6H), 3.12-3.22(m, 4H), 3.55-3.62(m, 2H), 3.83(s, 3H), 5.11(s, 2H), 6.84-6.88(m, 1H), 6.94-6.99(m, 4H), 7.01-7.04(m, 2H), 7.25-7.33(m, 1H), 7.41-7.52(m, 4H), 7.77-7.82(m, 2H) .

## 実施例 48

N- (2- (4- (2- (3-ヒドロキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド (例示化合物番号: 588)

(a) 安息香酸 3- (2- (4- (2-ベンゾイルアミノエチル) ピペラジン-1-イル) フェノキシメチル) フェニルエステル

実施例 47 (a) で得られた N- (2- (4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド及び安息香酸 3-ブロモメチルフェニルエステルを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) N-(2-(4-(2-(3-ヒドロキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド

実施例48(a)で得られた安息香酸 3-(2-(4-(2-ベンゾイルアミノエチル)ピペラジーン-1-イル)フェノキシメチル)フェニルエステル 35 mg (0.07 mmol) をエタノール 2 mL に溶解させ、氷冷下 4 規定水酸化カリウム水溶液を加え、20 分間反応させた。1 規定塩酸水溶液を用いて反応溶液を弱アルカリ性にした後減圧下溶媒を溜去した。水層を酢酸エチルにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下溶媒を溜去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶により精製し、N-(2-(4-(2-(3-ヒドロキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド 17 mg (60%) を結晶として得た。

融点 : 152-153°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.66-2.75(m, 6H), 3.12-3.20(m, 4H), 3.61(q, J=5.5Hz, 2H), 5.08(s, 2H), 6.79(dd, J=8.5Hz, J=2.0Hz, 1H), 6.82-6.96(m, 5H), 6.98-7.01(m, 2H), 7.25(t, J=7.8Hz, 1H), 7.40-7.51(m, 3H), 7.76-7.80(m, 2H) .

#### 実施例 49

チオフエン-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド

(例示化合物番号 : 1218)

(a) 3-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン

実施例23(c)で得られた1-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン及び2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) チオフエン-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド

実施例49(a)で得られた3-(4-(2-(チオフエン-2-イルメトキシ)



フェニル) ピペラジーン-1-イル) プロピルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 125-129°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.13-2.24(m, 2H), 3.34-3.41(m, 2H), 3.50-3.74(m, 6H), 3.86-4.29(m, 2H), 4.48-4.65(m, 2H), 5.55(s, 2H), 6.98-7.10(m, 3H), 7.18(d, J=8.1Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.29-7.38(m, 5H), 7.49(d, J=5.1Hz, 1H), 7.73-7.83(m, 2H) .

#### 実施例 50

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号 : 141)

実施例1 (f) で得られた4-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミン及び1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例4と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

元素分析 : Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : C, 62.42; H, 6.99; N, 10.79.

Found : C, 62.21; H, 7.26; N, 10.50.

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.72-1.77(m, 2H), 2.00-2.05(m, 2H), 3.07-3.24(m, 2H), 3.44-3.59(m, 8H), 3.93(s, 2H), 4.11(br.s, 1H), 5.25(s, 2H), 6.07-6.09(m, 1H), 6.69-7.47(m, 12H).

#### 実施例 51

1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド 2塩酸塩 (例示化合物番号 : 124)

実施例28で得られた1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミドを塩酸塩とし、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 205-206°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.76-4.52(m,16H), 5.35(s,2H),  
6.21(br.s,1H), 6.91-7.71(m,13H), 10.00(br.s,1H) .

#### 実施例 5 2

N- (3- (4- (2- (チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プロピル) ニコチンアミド 3 塩酸塩 (例示化合物番号 : 1 2 3 3)

実施例 4 5 (a) で得られた 3- (4- (2- (チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プロピルアミンを、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、N- (3- (4- (2- (チオフェン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) プロピル) ニコチンアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.18-2.45(m,2H), 3.20-3.53(m,4H), 3.54-3.80(m,8H), 5.35(s,2H), 6.91-7.10(m,4H), 7.13-7.23(m,3H), 7.35(d,J=5.2Hz,1H), 8.04-8.10(m,1H), 8.96(d,J=5.3Hz,1H), 9.16(d,J=7.7Hz,1H), 9.61(s,1H) .

#### 実施例 5 3

N- (2- (4- (2- (4-ヒドロキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド (例示化合物番号 : 6 3 6)

実施例 4 7 (a) で得られた N- (2- (4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド及び安息香酸 4-ブロモメチルフェニルエステルを、実施例 6 (b)、次いで実施例 4 8 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点 : 122-131°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.65-2.72(m,6H), 3.11-3.20(m,4H), 3.60(q,J=5.4Hz,2H), 5.03(s,2H), 6.85(d,J=8.6Hz,2H), 6.91-7.01(m,5H), 7.31(d,J=8.6Hz,2H), 7.40-7.54(m,4H), 7.77-7.81(m,2H) .

#### 実施例 5 4

N- (2- (4- (2- (4-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド (例示化合物番号: 515)

実施例47(a)で得られたN- (2- (4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ベンズアミド及び1-クロロメチル-4-メトキシベンゼンを、実施例6(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 98-99°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.64-2.71(m, 6H), 3.10-3.20(m, 4H), 3.54-3.62(m, 2H), 3.83(s, 1H), 5.06(s, 2H), 6.85-6.98(m, 7H), 7.35-7.51(m, 5H), 7.77-7.82(m, 2H) .

#### 実施例55

チオフェン-2-カルボン酸 2- (4- (2- (3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号: 499)

(a) 1- (2- (3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン

実施例23(a)で得られた1- (4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エタノン及び1-クロロメチル-3-メトキシベンゼンを、実施例6(b)、次いで実施例1(d)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 2- (4- (2- (3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチルアミン

実施例55(a)で得られた1- (2- (3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン及び2- (2-ブロモエチル) イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) チオフェン-2-カルボン酸 2- (4- (2- (3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチルアミド 2塩酸塩

実施例55(b)で得られた2- (4- (2- (3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリ

ドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 153-157°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.37(d,J=3.9Hz,2H), 3.66(t,J=14Hz,4H), 3.81(s,3H), 3.86-3.93(m,4H), 4.48-4.57(m,2H), 5.30(s,2H), 6.84-6.88(m,1H), 6.96-7.10(m,5H), 7.20-7.33(m,2H), 7.49(d,J=4.2Hz,1H), 7.66(d,J=7.9Hz,1H), 8.03(d,J=2.9Hz,1H), 8.74-8.78(m,1H), 11.82(br.s,2H) .

#### 実施例 5 6

チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩

(例示化合物番号 : 5 0 4)

実施例 5 5 (b) で得られた 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 88-110°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.34(br.s,2H), 3.54-3.79(m,6H), 3.81(s,3H), 3.91(br.s,2H), 4.28-4.38(m,2H), 5.25(s,2H), 6.87(dd,J=7.3Hz,J=2.1Hz,1H), 7.00-7.03(m,4H), 7.21(d,J=7.4Hz,1H), 7.28-7.33(m,2H), 7.52(d,J=7.9Hz,1H), 7.72(d,J=4.3Hz,1H), 8.33(d,J=3.3Hz,1H), 8.67(br.s,1H), 12.71(br.s,2H) .

#### 実施例 5 7

1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルアミド 2 塩酸塩

(例示化合物番号 : 4 7 7)

実施例 5 5 (b) で得られた 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及び 1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 136-138°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.33(br.s,2H), 3.59-3.73(m,6H), 3.81(s,3H), 3.89(br.s,2H), 4.22-4.30(m,2H), 5.24(s,2H), 6.21-6.25(m,1H), 6.85-7.33(m,10H), 7.48(d,J=7.4Hz,1H), 8.39(br.s,1H), 9.96(br.s,1H), 12.42(br.s,1H) .

#### 実施例 5 8

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号 : 4 8 2)

実施例 5 5 (b) で得られた 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 114-125°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.34-3.46(m,6H), 3.81(s,3H), 3.86(br.s,2H), 3.94(s,3H), 4.30-4.43(m,2H), 4.97-5.06(m,2H), 5.42(s,2H), 6.09(dd,J=3.9Hz,J=2.4Hz,1H), 6.72(s,1H), 6.85(dd,J=8.5Hz,J=2.4Hz,1H), 6.98-7.35(m,8H), 8.01(d,J=8.5Hz,1H), 13.21(br.s,2H) .

#### 実施例 5 9

N-(2-(4-(2-(2-フェニルエトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イ

ル) エチル) ベンズアミド (例示化合物番号: 12)

実施例 47 (a) で得られた N-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル) ピペラジーン-1-イル) エチル) ベンズアミド及びメタンスルホン酸 フェネチルエステルを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。

融点: 110-112°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.55-2.71(m, 6H), 2.93-3.03(m, 4H), 3.16(t, J=6.7Hz, 2H), 3.55-3.65(m, 2H), 4.26(t, J=6.7Hz, 2H), 6.80-6.99(m, 7H), 7.20-7.31(m, 4H), 7.40-7.51(m, 2H), 7.75-7.82(m, 2H) .

実施例 60

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号: 501)

(a) 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミン

実施例 55 (a) で得られた 1-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン及び 2-(4-ブromoブチル) イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミド 2塩酸塩

実施例 60 (a) で得られた 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.79-1.83(m, 2H), 2.02-2.07(m, 2H), 3.10-

3.18(m,2H), 3.45-3.63(m,6H), 3.67-3.80(m,2H), 3.81(s,3H), 4.31-4.35(m,2H), 5.28(s,2H),  
6.87(dd,J=9.0Hz,J=2.2Hz,1H), 6.96-7.36(m,7H), 7.45(d,J=4.6Hz,1H), 7.54-7.61(m,2H),  
7.85(d,J=3.8Hz,1H), 12.81(br.s,2H) .

#### 実施例 6 1

チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号: 506)

実施例 60 (a) で得られた 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-3-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.75(br.s,2H), 2.00(br.s,2H), 3.19(br.s,2H),  
3.48(br.s,2H), 3.61-3.66(m,4H), 3.79(s,3H), 3.92(br.s,2H), 4.48-4.53(m,2H), 5.31(s,2H),  
6.85(dd,J=8.9Hz,J=2.0Hz,1H), 6.95-7.06(m,4H), 7.22-7.32(m,3H), 7.62(d,J=5.1Hz,1H), 7.67-  
7.82(m,2H), 8.17(d,J=2.3Hz,1H), 12.53(br.s,2H) .

#### 実施例 6 2

1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号: 479)

実施例 60 (a) で得られた 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及び 1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.77(br.s,2H), 2.01(br.s,2H), 3.20(br.s,2H), 3.50(br.s,2H), 3.61-3.68(m,4H), 3.80(s,3H), 4.08-4.23(m,2H), 4.72-4.82(m,2H), 5.38(s,2H), 6.20(br.s,1H), 6.85(dd,J=8.3Hz,J=2.1Hz,1H), 6.94-7.08(m,6H), 7.25-7.33(m,2H), 7.78(s,1H), 7.91(d,J=7.5Hz,1H), 10.47(br.s,1H), 12.73(br.s,2H) .

### 実施例 6 3

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号 : 4 8 4)

実施例 6 0 (a) で得られた 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.73-1.82(m,2H), 1.97-2.08(m,2H), 3.20(br.s,2H), 3.46(t,J=6.2Hz,2H), 3.55-3.65(m,4H), 3.81(s,3H), 3.93(s,3H), 4.10-4.19(m,2H), 4.76-4.86(m,2H), 5.39(s,2H), 6.06(dd,J=3.9Hz,J=2.4Hz,1H), 6.70(s,1H), 6.80(dd,J=3.9Hz,J=1.4Hz,1H), 6.86(dd,J=8.4Hz,J=2.4Hz,1H), 6.97-7.10(m,4H), 7.27-7.32(m,3H), 7.90(d,J=7.9Hz,1H), 13.28(br.s,2H) .

### 実施例 6 4

N-(2-(4-(2-(2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド (例示化合物番号 : 4 4 9)

実施例 4 7 (a) で得られた N-(2-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)ベンズアミド及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー, 第 26 巻, 第 42 頁 (1983 年) [J.Med.Chem.,26,42,(1983).] に記載の方法に従い合成したメタンスルホン酸 3-メトキシフェネチルエステルを、実施例 6 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を結晶として得た。



融点 : 72-74°C ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.58-2.80(m, 6H), 2.96-3.06(m, 4H), 3.13(t, J=6.5Hz, 2H), 3.57-3.68(m, 2H), 3.79(s, 3H), 4.26(t, J=6.5Hz, 2H), 6.76(dd, J=8.2Hz, J=2.3Hz, 1H), 6.82-7.01(m, 7H), 7.22(t, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.54(m, 3H), 7.78-7.87(m, 2H) .

#### 実施例 6 5

N- (4- (4- (2- (3-メトキシチオフエン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) ブチル) ベンズアミド (例示化合物番号 : 1 2 4 9)

(a) N- (4- (4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチル) ベンズアミド

実施例 6 (a) で得られた N- (4- (4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチル) ベンズアミドを、実施例 6 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) (3-メトキシチオフエン-2-イル) メタノール

水素化リチウムアルミニウム 4.0 g (107 mmol) を窒素気流下テトラヒドロフラン 70 mL に懸濁させ、-78°C に冷却した後 3-メトキシチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル 10.8 g (63 mmol) のテトラヒドロフラン 150 mL 溶液をゆっくり滴下し、10 分間反応させた。反応溶液に水 4 mL を滴下し、次いで 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 4 mL を滴下し 15 分間攪拌した後、水 12 mL を滴下し 80 分間攪拌した。反応溶液にテトラヒドロフラン 200 mL を加え、反応溶液をセライトを用いてろ過し、ろ液の溶媒を減圧下溜去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、(3-メトキシチオフエン-2-イル) メタノール 7.42 g (82%) を得た。

(c) N- (4- (4- (2- (3-メトキシチオフエン-2-イルメトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) ブチル) ベンズアミド

実施例 6 5 (a) で得られた N- (4- (4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチル) ベンズアミド 3.5 g (10 mmol)、実施例 6 5

(b) で得られた (3-メトキシチオフエン-2-イル) メタノール 2.9 g (20

mmol) 及びトリフェニルホスフィン 5.2 g (20 mmol) をテトラヒドロフラン 200 mL に溶解させ、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した後、アゾジカルボン酸ジエチル 3.5 g (20 mmol) をゆっくり滴下し、室温に昇温した後 8 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶により精製し、N-(4-(4-(2-(3-メトキシチオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド 2.5 g (52%) を結晶として得た。

NMR スペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.57-1.73(m, 4H), 2.46(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.57-2.66(m, 4H), 3.08-3.16(m, 4H), 3.50(q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.83(s, 3H), 4.99(s, 2H), 6.25(d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 6.70(br.s, 1H), 6.88-7.00(m, 4H), 7.24(d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.49(m, 3H), 7.74(s, 1H), 7.76(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H).

#### 実施例 66

N-(4-(4-(2-(4-メトキシチオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド (例示化合物番号: 1345)

(a) (4-メトキシチオフェン-3-イル)メタノール

4-メトキシチオフェン-3-カルボン酸メチルエステルを、実施例 65 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) N-(4-(4-(2-(4-メトキシチオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド

実施例 65 (a) で得られた N-(4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチル)ベンズアミド及び実施例 66 (a) で得られた (4-メトキシチオフェン-3-イル)メタノールを、実施例 65 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を油状物質として得た。

NMR スペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.62-1.76(m, 4H), 2.46(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.58-2.67(m, 4H), 3.06-3.14(m, 4H), 3.50(q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.86(s, 3H), 5.18(s, 2H), 6.72(br.s, 1H), 6.83(d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.86-7.00(m, 4H), 7.20(d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 7.75(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.77(d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H) .

## 実施例 67

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1塩酸塩 (例示化合物番号: 1599)

(a) 酢酸 2-アセチルアミノ-4-メチルフェニルエステル

氷冷撹拌下、無水酢酸 46 ml (0.49 mol) を 2-アミノ-4-メチルフェノール 30 g (0.24 mol) のピリジン (50 mL) 溶液に滴下し、室温で 3 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、目的化合物 49 g (97%) を油状物質として得た。これは、精製することなく次の反応に用いた。

(b) N-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)アセトアミド

氷冷撹拌下、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 200 ml を、実施例 67 (a) で得られた酢酸 2-アセチルアミノ-4-メチルフェニルエステル 49 g のメタノール (300 ml) 溶液に滴下し、30 分間撹拌した。反応終了後、希塩酸を用いて溶液の pH を弱酸性とした後、エーテルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、目的化合物 38 g (98%) を無色結晶として得た。

(c) N-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)アセトアミド

実施例 67 (b) で得られた N-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)アセトアミド及び 1-クロロメチル-3-メトキシベンゼンを、実施例 1 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(d) 2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニルアミン

氷冷撹拌下、4 規定水酸化カリウム水溶液 150 ml を、実施例 67 (c) で得られた N-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)アセトアミド 45 g (0.158 mol) のエタノール (280 mL) 溶液に滴下し、8 時間加熱還流した。減圧下溶媒を溜去し、次いで、水層をエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィーを用いて精製することにより、2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニルアミン 3.6 g (93%) を得た。

(e) 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン

実施例 67 (d) で得られた 2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニルアミンを、実施例 1 (c)、実施例 67 (d)、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(f) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド

実施例 67 (e) で得られた 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(g) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩

-78℃にて攪拌下、4 規定塩酸-酢酸エチル溶液 0.84 ml (3.4 mmol) を、実施例 67 (f) で得られた 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1.4 g (2.8 mmol) のエーテル (300 mL) 溶液に滴下し、30 分攪拌させた。減圧下溶媒を溜去し、目的化合物 1.47 g (100%) をアモルファスとして得た。

元素分析 : Anal. Calcd for  $C_{29}H_{39}N_4O_3Cl$  : C, 66.08; H, 7.46; N, 10.63.

Found : C, 65.85; H, 7.51; N, 10.54.

NMR スペクトル (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.67-1.77 (q, J=6.6 Hz, 2H), 1.96-2.06 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.99-3.05 (m, 2H), 3.07-3.39 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 8H), 3.81 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.07-6.09 (m, 1H), 6.68-6.70 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.84-6.97 (m, 7H), 7.27-7.33 (m, 1H).

## 実施例 6 8

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩

(例示化合物番号: 1 6 0 5)

実施例 6 7 (e) で得られた 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)-5-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることによりすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

元素分析: Anal. Calcd for  $C_{28}H_{36}N_3O_3S$ : C, 63.44; H, 6.84; N, 7.93.

Found: C, 63.38; H, 6.72; N, 7.94.

NMR スペクトル(270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.73-1.88(m, 2H), 2.00-2.13(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.90-3.07(m, 4H), 3.42-3.59(m, 8H), 3.85(s, 3H), 5.07(s, 2H), 6.80(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.87-6.89(m, 2H), 6.91-7.00(m, 2H), 7.11(t,  $J=4.3$ Hz, 1H), 7.30-7.34(m, 1H), 7.48(d,  $J=4.3$ Hz, 1H), 7.80-7.83(br s, 1H), 7.97(d,  $J=3.4$ Hz, 1H), 11.99-12.18(br s, 1H).

## 実施例 6 9

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩 (例示化合物番号: 1 5 8 5)

(a) 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン

2-アミノ-4-クロロフェノールを、実施例 6 7 (a)、実施例 6 7 (b)、実施例 6 7 (c)、実施例 6 7 (d)、次いで実施例 6 7 (e) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミ

ド 1 塩酸塩

実施例 69 (a) で得られた 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

元素分析 : Anal. Calcd for  $C_{28}H_{36}N_4O_3Cl_2$  : C,61.14;H,6.63;N,10.23.

Found : C,61.01;H,6.55;N,10.18.

NMR スペクトル(270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.71-1.83(m,2H), 1.97-2.11(m,2H), 2.96-3.31(m,4H), 3.39-3.71(m,8H), 3.81(s,3H), 3.93(s,3H), 5.07(s,2H), 6.07-6.09(m,1H), 6.69(s,1H), 6.84-7.07(m,8H), 7.31(t,  $J=8.2$ Hz, 1H), 12.48-12.52(br s, 1H) .

## 実施例 70

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩

(例示化合物番号 : 1591)

実施例 69 (a) で得られた 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(5-クロロ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

元素分析 : Anal. Calcd for  $C_{27}H_{33}N_3O_3SCl_2$  : C,58.90;H,6.04;N,7.63.

Found : C,58.84;H,6.12;N,7.56.

NMR スペクトル(270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.65-1.82(m,2H), 1.86-2.15(m,2H), 2.84-3.15(m,4H), 3.34-3.71(m,8H), 3.81(s,3H), 5.04(s,2H), 6.83-6.98(m,6H), 7.01-7.09(m,1H), 7.20-7.35(m,1H), 7.46(d,  $J=4.9$ Hz, 1H), 7.82(d,  $J=3.4$ Hz, 1H), 7.95(s, 1H) .

## 実施例 7 1

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1  
塩酸塩 (例示化合物番号: 1613)

(a) 5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)ニトロベンゼン

2-ニトロ-4-メトキシフェノール及び1-クロロメチル-3-メトキシベンゼンを、実施例 1 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニルアミン

酸化白金 500 ml を、実施例 7 1 (a) で得られた 5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)ニトロベンゼン 8 g (0.027 mol) のメタノール (300 ml) 溶液に加え、水素気流下、室温で 1 時間反応させた。触媒をろ別し、得られた溶液の溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニルアミン 2.9 g (40%) を得た。

(c) 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン

実施例 7 1 (b) で得られた 5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニルアミンを、実施例 1 (c)、実施例 6 7 (d)、実施例 1 (e)、次いで、実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(d) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩

実施例 7 1 (c) で得られた 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 4 と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

元素分析: Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl: C, 64.13; H, 7.24; N, 10.32.

Found : C,64.02;H,7.15;N,10.33.

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.72-1.81(m,2H), 1.98-2.09(m,2H), 2.80-3.08(m,4H), 3.40-3.55(m,8H), 3.78(s,3H), 3.84(s,3H), 3.95(s,3H), 5.03(s,2H), 6.10-6.12(m,1H), 6.54(s,1H), 6.55-6.57(m,1H), 6.72(s,1H), 6.87-6.99(m,6H), 7.29-7.36(m,1H) .

### 実施例 7 2

チオフエン-2-カルボン酸 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩

(例示化合物番号 : 1 6 1 9)

実施例 7 1 (c) で得られた 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及びチオフエン-2-カルボニルクロリドを、実施例 1 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフエン-2-カルボン酸 4-(4-(5-メトキシ-2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

元素分析 : Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SCl : C,61.58;H,6.64;N,7.69.

Found : C,61.45;H,6.58;N,7.52.

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.80-1.99(m,2H), 2.04-2.15(m,2H), 2.88-3.12(m,4H), 3.46-3.67(m,8H), 3.78(s,3H), 3.83(s,3H), 5.03(s,2H), 6.56(dd,J=4.7Hz,J=1.8Hz,2H), 6.87-6.89(m,2H), 6.90-6.98(m,2H), 7.08(t,J=3.9Hz,1H), 7.29-7.35(m,1H), 7.45(d,J=4.8Hz,1H), 7.82(s,1H), 7.94(d,2.7Hz,1H), 11.98-12.09(br s,1H) .

### 実施例 7 3

1-メチルー1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩

(例示化合物番号 : 4 8 4)

実施例 6 3 で得られた 1-メチルー1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを、実施例 6 7 (g) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物をア



モルファスとして得た。

元素分析 : Anal. Calcd for  $C_{28}H_{37}N_4O_3Cl$  : C,65.55;H,7.27;N,10.92.

Found : C,65.32;H,7.21;N,10.89.

NMR スペクトル(270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.72(q,  $J=6.6$ Hz, 2H), 2.01(q,  $J=7.4$ Hz, 2H), 3.03-3.22(m, 4H), 3.41-3.79(m, 8H), 3.81(s, 3H), 3.92(s, 3H), 5.11(s, 2H), 6.05-6.08(m, 1H), 6.68-6.69(m, 1H), 6.85-7.10(m, 9H), 7.27-7.35(m, 1H), 12.20-12.39(br s, 1H) .

#### 実施例 7 4

チオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジーン-1-イル) エチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号 : 5 5 4)

(a) 1-(2-(4-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン

実施例 2 3 (a) で得られた 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エタノン及び 1-クロロメチル-4-メトキシベンゼンを、実施例 1 (a)、次いで実施例 6 7 (d) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチルアミン

実施例 7 4 (a) で得られた 1-(2-(4-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン及び 2-(2-ブロモエチル) イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) チオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチルアミド

チオフエン-2-カルボン酸 1 2 5 mg (0. 9 7 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、カルボニルジイミダゾール 1 4 3 mg (0. 8 8 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。このものを実施例 7 4 (b) で得られた 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) エチルアミン 2 7 0 mg (0. 7 9 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に加え、室

温で24時間反応させた。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、目的化合物0.27g(76%)を得た。

(d) チオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2塩酸塩

実施例74(c)で得られたチオフエン-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを、実施例67(g)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物をアモルファスとして得た。

NMRスペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.15-3.30(m,4H), 3.50-3.70(m,4H), 3.75-3.81(m,2H), 3.83(s,3H), 3.90-3.97(m,2H), 5.07(s,2H), 6.92(d,J=8.4Hz,2H), 6.99(t,J=8.2Hz,2H), 7.05-7.15(m,3H), 7.34(d,J=8.4Hz,2H), 7.48(d,J=5.0Hz,1H), 8.05(d,J=2.9Hz,1H), 8.80(br s,1H), 12.25(br s,2H) .

#### 実施例75

チオフエン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号 : 558)

実施例74(b)で得られた2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及びチオフエン-3-カルボン酸を、実施例74(c)と同様に反応させ、後処理することにより、チオフエン-3-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMRスペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.35-3.45(m,2H), 3.50-3.78(m,6H), 3.81(s,3H), 3.85-3.90(m,2H), 4.05-4.30(m,2H), 5.20(s,2H), 6.85-7.08(m,4H), 7.15-7.35(m,2H), 7.40(d,J=8.7Hz,2H), 7.48(d,J=7.6Hz,1H), 7.68(dd,J=7.6Hz,J=2.4Hz,1H), 8.29(d,J=3.5Hz,1H) .

## 実施例 7 6

1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号: 5 4 4)

実施例 7 4 (b) で得られた 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及び 1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 7 4 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.35-3.45(m, 2H), 3.46-3.76(m, 6H), 3.81(s, 3H), 3.84-3.90(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 5.22(s, 2H), 6.20-6.25(m, 1H), 6.85-7.10(m, 7H), 7.20-7.30(m, 1H), 7.35-7.60(m, 2H), 10.22(br s, 2H) .

## 実施例 7 7

1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号: 5 4 6)

実施例 7 4 (b) で得られた 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン及び 1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 7 4 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 118-125℃ ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.40-3.50(m, 2H), 3.60-3.77(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.81-3.91(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.22-4.33(m, 2H), 4.80-4.95(m, 2H), 5.37(s, 2H), 6.09-6.12(m, 1H), 6.73(s, 1H), 6.89(d, J=8.6Hz, 2H), 7.00(t, J=7.4Hz, 1H), 7.10(s, 1H),

7.12(d, J=7.4Hz, 1H), 7.28-7.36(m, 1H), 7.49(d, J=8.6Hz, 2H), 7.95(d, J=8.2Hz, 1H).

### 実施例 7 8

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号: 483)

(a) 3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン

実施例 5 5 (a) で得られた 1-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン及び 2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1, 3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド 2塩酸塩

実施例 7 8 (a) で得られた 3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 7 4 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.15-2.30(m, 2H), 3.25-3.30(m, 2H), 3.55-3.65(m, 6H), 3.82(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.15-4.25(m, 2H), 4.85-5.00(m, 2H), 5.42(s, 2H), 6.04-6.07(m, 1H), 6.70(s, 1H), 6.86(dd, J=8.1Hz, J=2.4Hz, 1H), 6.90-7.15(m, 5H), 7.25-7.35(m, 2H), 7.55(br s, 1H), 7.98(d, J=8.1Hz, 1H), 13.05(br s, 2H).

### 実施例 7 9

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号：1623)

(a) 3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン

実施例74(a)で得られた1-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン及び2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例1(e)、次いで実施例1(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド 2塩酸塩

実施例79(a)で得られた3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン及び1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例74(c)と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 122-129℃ ;

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.10-2.30(m, 2H), 3.20-3.40(m, 2H), 3.45-3.71(m, 6H), 3.80(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.25-4.40(m, 2H), 4.95-5.10(m, 2H), 5.41(s, 2H), 6.04-6.07(m, 1H), 6.71(s, 1H), 6.85-7.02(m, 4H), 7.12(d, J=8.5Hz, 1H), 7.34(t, J=7.4Hz, 1H), 7.52(d, J=8.5Hz, 2H), 8.07(d, J=8.0Hz, 1H), 13.10(brs, 2H).

#### 実施例80

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3,4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号：1635)

(a) 1-(2-(3,4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン

実施例23(a)で得られた1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エタノン及び4-クロロメチル-1,2-ジメトキシベンゼンを、実施例

1 (a)、次いで実施例 67 (d) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 3-(4-(2-(3,4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン

実施例 80 (a) で得られた 1-(2-(3,4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン及び 2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3,4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド  
2 塩酸塩

実施例 80 (b) で得られた 3-(4-(2-(3,4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 74 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(3,4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.10-2.20(m,2H), 3.10-3.30(m,4H), 3.45-3.65(m,6H), 3.75-3.85(m,2H), 3.88(s,3H), 3.90(s,3H), 3.93(s,3H), 5.11(s,2H), 6.06-6.08(m,1H), 6.70(s,1H), 6.80-7.25(m,8H), 7.61(br s,1H), 12.30(brs,2H) .

#### 実施例 81

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド 2 塩酸塩

(例示化合物番号 : 1575)

(a) 1-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン

実施例 23 (a) で得られた 1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)エタノン及び 1-クロロメチル-2-メトキシベンゼンを、実施例 1

(a)、次いで、実施例 67 (d) と同様に反応させ、後処理することにより、目的

化合物を得た。

(b) 3-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン

実施例 81 (a) で得られた 1-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン及び 2-(3-ブロモプロピル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施例 1 (e)、次いで、実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(c) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミド 2 塩酸塩

実施例 81 (b) で得られた 3-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミン及び 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 74 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)プロピルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 125-131°C ;

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.15-2.30(m,2H), 3.25-3.30(m,2H), 3.50-3.70(m,6H), 3.90(s,3H), 3.94(s,3H), 4.25-4.35(m,2H), 4.96(t,J=11.8Hz,2H), 5.49(s,2H), 6.03-6.06(m,1H), 6.70(s,1H), 6.90-7.02(m,3H), 7.15(d,J=8.5Hz,1H), 7.31(t,J=7.5Hz,2H), 7.56(dd,J=7.5Hz,J=1.5Hz,1H), 8.02(d,J=7.0Hz,1H), 13.08(br s,2H) .

## 実施例 82

1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩

(例示化合物番号 : 545)

(a) 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン

実施例 74 (a) で得られた 1-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン及び 2-(4-ブロモブチル)イソインドール-1,3-ジオンを、実施

例 1 (e)、次いで、実施例 1 (f) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 1 H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 1 塩酸塩

実施例 8 2 (a) で得られた 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及び 1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 7 4 (c) と同様に反応を行い、後処理することにより、1 H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 84-87°C ;

元素分析 : Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl : C,64.98;H,7.07;N,11.23.

Found : C,64.69;H,7.00;N,11.11.

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.65-1.81(m,2H), 1.95-2.09(m,2H), 2.97-3.06(m,4H), 3.40-3.59(m,8H), 3.83(s,3H), 5.01(s,2H), 6.22(dd,J=6.0Hz,J=2.6Hz,1H), 6.87-7.00(m,7H), 7.03-7.10(m,1H), 7.32(d,J=8.6Hz,2H), 7.47-7.52(m,1H), 9.86-9.92(m,1H) .

### 実施例 8 3

1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2 塩酸塩

(例示化合物番号 : 547)

実施例 8 2 (a) で得られた 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミン及び 1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸を、実施例 7 4 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1 H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.65-1.80(br s,2H), 1.88-2.09(br s,2H), 2.97-3.23(br s,4H), 3.35-3.63(m,6H), 3.64-3.87(br s,2H), 3.83(s,3H), 3.92(s,3H), 5.08(s,2H),



6.06-6.09(m,1H), 6.68-6.70(m,1H), 6.85-7.04(m,6H), 7.10(t,J=7.7Hz,2H), 7.33(d,6.0Hz,2H) .

#### 実施例 8 4

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 1塩酸塩

(例示化合物番号: 555)

実施例 8 2 (a) で得られた 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミン及びチオフェン-2-カルボン酸を、実施例 7 4 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物を結晶として得た。

融点 : 190-191°C ;

元素分析 : Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SCl : C,62.84;H,6.64;N,8.14.

Found : C,62.81;H,6.51;N,8.08.

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.68-1.86(m,2H), 1.97-2.10(m,2H), 2.99-3.05(m,4H), 3.30-3.56(m,8H), 3.83(s,3H), 5.02(s,2H), 6.87-6.99(m,5H), 7.02-7.09(m,2H), 7.32(d,J=8.6Hz,2H), 7.55(d,J=4.1Hz,1H), 7.74-7.80(m,1H), 7.91-7.93(m,1H) .

#### 実施例 8 5

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号: 439)

(a) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド

実施例 5 0 で得られた 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミドを、実施例 6 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を得た。

(b) 2-メトキシベンジルブロミド

氷冷攪拌下、2-メトキシベンジルアルコール0.67g (4.9mmol) のアセトニトリル (40ml) 溶液に、トリフェニルフォスフィン2.55g (9.8mmol)、コリジン0.8mL (6.3mmol)、四臭化炭素2.09g (6.3mmol) を加え、窒素気流下、20分間反応させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、2-メトキシベンジルブロミド0.59g (61%) を得た。

(c) 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

実施例85(a)で得られた1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド及び実施例85(b)で得られた2-メトキシベンジルブロミドを、実施例1(a)と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(2-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.62-1.89(br s, 2H), 1.91-2.18(br s, 2H), 2.92-3.17(br s, 2H), 3.17-3.38(br s, 2H), 3.38-3.72(m, 6H), 3.72-3.92(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.94(s, 3H), 5.20(s, 2H), 6.09(m, 1H), 6.80-7.22(m, 8H), 7.25-7.50(m, 2H) .

#### 実施例86

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3,4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド 2塩酸塩

(例示化合物番号 : 1636)

実施例85(a)で得られた1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミド及び4-クロロメチル-1,2-ジメトキシベンゼンを、実施例1(a)と同様に反応させ、後処理することにより、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3,4-ジメトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジーン-1-イル)ブチルアミドを得た。これを塩酸塩とすることにより目的化合物をアモルファスとして得

た。

NMR スペクトル(270MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.58-1.82(br s,2H), 1.82-2.18(br s,2H), 2.94-3.36(m,4H), 3.37-3.69(m,6H), 3.69-4.00(m,2H), 3.89(s,3H), 3.90(s,3H), 3.93(s,3H), 5.09(s,2H), 6.06-6.09(m,1H), 6.68-6.69(m,1H), 6.77-6.92(m,5H), 6.94-7.05(m,2H), 7.06-7.25(m,2H).

### 試験例 1

#### 受容体結合試験

##### (a) 5-HT<sub>2</sub> 受容体結合試験

雄性ウイスター (Wistar) 系ラット (体重 200 ~ 250 g) を断頭した後、脳より前頭葉を取り出し、組織重量の 10 倍量の氷冷した 0.25 M シュークロース (sucrose) を加えホモジナイズ (ガラスホモジナイザー、1,200 rpm、4 strokes) した。遠心 (1,086 × g、10 分間、4℃) した後、上清と沈査に分けた。沈査は 0.25 M シュークロースを加え再度ホモジナイズおよび遠心 (1,086 × g、10 分間、4℃) を行ない、ここで得られた上清と先に得られた上清とを混ぜ、トリス (Tris) 塩酸緩衝液 (50 mM トリス、pH 7.7) を加えた。遠心 (35,000 × g、10 分間、4℃) した後、沈降した膜をトリス塩酸緩衝液に懸濁させ、37℃で 10 分間インキュベートした。遠心 (35,000 × g、10 分間、4℃) を 2 回繰り返して洗浄した後、沈降した膜をレセプター標品とした。膜は、トリス塩酸緩衝液に懸濁 (3 ~ 10 mg protein/ml) させ、実験まで -80℃で凍結して保存した。

選択的 5-HT<sub>2</sub> 受容体アンタゴニストである [<sup>3</sup>H] - ケタンセリン

(ketanserin、0.4 nM) および種々の濃度 (10<sup>-10</sup> ~ 10<sup>-7</sup> M) の化合物をトリス塩酸緩衝液に懸濁させたレセプター標品 (0.1 mg protein) に加え、37℃で 15 分間インキュベートした (反応容量は 0.5 ml とした)。反応終了後、濾過法 [予め 0.1% ポリエチレニミン (polyethylenimine) 処理した GF/B フィルターを使用した。] により膜を分離し、膜に結合した放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。20 μM ケタンセリン存在下に於ける [<sup>3</sup>H] - ケタンセリンの膜への結合を非特異結合とし、特異結合は、[<sup>3</sup>H] - ケタ

ンセリンの全結合量からの非特異結合の差として求めた。

(b) 5-HT<sub>1A</sub>受容体結合試験

雄性ウィスター系ラット（体重200～250 g）を断頭した後、脳より海馬を取り出し、組織重量の20倍量の氷冷したトリス塩酸緩衝液（50 mMトリス、pH 7.7）を加えホモジナイズ（ポリトロン、セット3、10秒間）した。ホモジネートを遠心（39, 800×g、15分間、4℃）した後、沈降した膜をトリス塩酸緩衝液で懸濁し、37℃で10分間インキュベートした。遠心（39, 800×g、15分間、4℃）を2回繰り返して洗浄した後、沈降した膜をレセプター標品とした。膜は、トリス緩衝液に懸濁（3～10 mg protein/ml）させ、実験まで-80℃で凍結して保存した。

選択的5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストであるトリチウムでラベルした8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン（以下[<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT）と略す、最終濃度0.6 nM）および種々の濃度（10<sup>-10</sup>～10<sup>-7</sup> M）の化合物を、トリス塩酸緩衝液に懸濁させたレセプター標品（0.1 mg protein）に加え、25℃で40分間インキュベートした（反応容量は0.5 mlとした）。反応終了後、濾過法（予め0.1%ポリエチレニミン処理したGF/Bフィルターを使用）により膜を分離し、膜に結合した放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。10 μM 8-OH-DPAT存在下での[<sup>3</sup>H]-8-OH-DPATの膜への結合を非特異結合とし、特異結合は、[<sup>3</sup>H]-8-OH-DPATの全結合量からの非特異結合の差として求めた。

上記試験の結果、特に表2に記載の化合物群に、両受容体に対する高い親和性が見られた。

【表 2】

受容体結合試験

| 被検化合物  | 5-HT <sub>2</sub> 受容体<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 5-HT <sub>1A</sub> 受容体<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|--|---|
| 実施例 1  | 1.3  | 2.4   |
| 実施例 2  | 8.3  | 0.9   |
| 実施例 4  | 6.7  | 0.9   |
| 実施例 9  | 1.8  | 3.4   |
| 実施例 11 | 1.2  | 2.8   |
| 実施例 12 | 1.7  | 5   |
| 実施例 21 | 2  | 4.7   |
| 実施例 22 | 3.5  | 1.2   |
| 実施例 23 | 1.8  | 0.9   |
| 実施例 25 | 1.4  | 0.7   |
| 実施例 26 | 1.9  | 2.1   |
| 実施例 27 | 1.5  | 0.9   |
| 実施例 28 | 3.6  | 2.5   |
| 実施例 29 | 1.0  | 4.4   |
| 実施例 37 | 1.1  | 0.7   |
| 実施例 46 | 7.4  | 3.9   |
| 実施例 47 | 1.7  | 1.1   |
| 実施例 49 | 3.5  | 1.4   |
| 実施例 50 | 5.7  | 0.5   |
| 実施例 51 | 4.6  | 3.4   |
| 実施例 55 | 1.5  | 1.5   |
| 実施例 56 | 1.1  | 1.7   |
| 実施例 57 | 1.4  | 1.6   |
| 実施例 58 | 1.4  | 0.4   |
| 実施例 60 | 2.9  | 0.6   |

172

|         |      |      |
|---------|------|------|
| 実施例 6 1 | 3. 4 | 0. 7 |
| 実施例 6 2 | 2. 0 | 2. 6 |
| 実施例 6 3 | 1. 5 | 0. 5 |
| 実施例 6 5 | 1 8  | 7. 2 |
| 実施例 6 7 | 0. 4 | 1 1  |
| 実施例 7 0 | 1. 8 | 1 1  |
| 実施例 7 3 | 1. 2 | 0. 3 |
| 実施例 7 8 | 0. 4 | 2. 6 |
| 実施例 7 9 | 1. 8 | 4. 5 |
| 実施例 8 0 | 6. 9 | 5. 7 |
| 実施例 8 2 | 5. 5 | 4. 9 |
| 実施例 8 3 | 7. 7 | 0. 3 |
| 実施例 8 4 | 9    | 0. 5 |
| 実施例 8 5 | 4. 2 | 1. 4 |
| 実施例 8 6 | 1 3  | 0. 4 |

---

## 試験例 2

### 抗不安作用 (精神的ストレス負荷時に於ける大脳皮質脳波の記録)

1 群 4 ～ 6 匹のウィスター系雄性成熟ラット (体重 2 5 0 ～ 3 9 0 g、日本 S L C) を用い、サイコファーマコロジー、第 7 1 巻、第 1 1 7 頁 (1 9 8 0 年) [Psychopharmacol., 71, 117 (1980).] に記載の I w a t a らの方法を一部改変して実験を行なった。

ペントバルビタール (pentobarbital) 麻酔 (5 0 m g / k g、i. p.) 下に動物を脳定位固定装置 (S N-7、成茂) 上に固定し、頭皮を切開して頭蓋骨を露出させ、感覚運動野に 1 対の銀球電極 (直径: 0. 5 m m) を装着し、ネジ釘及びアース電極と共に歯科用セメントで固定した上、9 ピンのソケットにハンダ付けし、歯科用セメントで固定した。感染を防ぐ目的でペニシリン G (penicillineG、1 0, 0 0 0 U) を筋注し、術後少なくとも 1 週間を経過して傷口が治癒した後に実験に使用した。

実験に当たっては、床にグリッド (直径: 5 m m、間隔: 1 0 m m) を設置した透

明なアクリル製観察箱（200×300×500mm、刺激ケージ）の中に動物を入れ、45秒間放置した後に15秒間電撃（持続0.3ミリ秒、100Vの矩形波パルスを10Hzの頻度）を与え、電撃を断つと同時に動物を飼育ケージに戻した。この操作を1分毎に約15回繰り返した後に刺激ケージに電撃を与えることなく動物を入れ（精神的ストレス負荷）、10秒間の脳波を記録し、周波数解析してそのパワーをATAC450（日本光電）を用いて解析した。別に飼育ケージの中でも同じ時間（10秒間）の脳波を記録解析し、ストレス負荷時に於ける $\alpha$ 波（7.5Hz～13Hz）帯域成分が安静時飼育ケージ内の130%以上の動物のみを選択して薬剤効果を調べる実験に用いた。尚、被験薬物または溶媒投与後15、30、45及び60分後に動物をストレス負荷ケージ内に入れ、上記の時間の脳波を記録、周波数解析した。統計解析はエクセルの対のt検定（Students paired t-test, MS excel v.5）を行ない、 $P < 0.05$ の時、有意差ありと判定した。結果を表3に示す。

【表3】

抗不安作用（精神ストレスに対する鎮静作用）

| 被検化合物 | 抗不安作用<br>(mg/kg)<br>(最小有効用量) |
|-------|------------------------------|
| 実施例28 | 10 (IP)                      |
| 実施例37 | 10 (PO)                      |
| 実施例46 | 10 (IP)                      |
| 実施例47 | 10 (PO)                      |
| 実施例50 | 10 (PO)                      |
| 実施例55 | 10 (PO)                      |
| 実施例58 | 10 (PO)                      |
| 実施例63 | 10 (PO)                      |

### 試験例3

1- (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル) -2-アミノプロパン（以下、DOIと略す）誘発head twitch（DOI拮抗作用）

dd y 雄性マウス（3週齢で入荷、日本SLC）を入荷後1週間経過してから、1群5～7匹使用した。DOI塩酸塩（RBI）は生理食塩水に溶解させたものを用いた。時に実験前日の夕刻より絶食を課した。被験化合物の用量は通常公比3により3用量を設定した。被験化合物を経口投与して一定時間後、DOI塩酸塩（2.5mg/kg）を腹腔内に投与し、その直後から10分間のhead twitch数を測定した。投与容量はいずれも10ml/kgとした。溶媒投与群の平均head twitch数の半分にhead twitch数を抑制する用量（ED<sub>50</sub>）を医薬統計学—医薬品開発の統計学、第91頁、（1988年）に記載のフィラー（Fieller）の定理による方法により求めた。結果を表4に示す。

【表4】

DOI拮抗作用

| 被検化合物 | ED <sub>50</sub> (mg/kg) |
|-------|--------------------------|
| 実施例28 | 6.4                      |
| 実施例37 | 3.4                      |
| 実施例46 | 7.6                      |
| 実施例47 | 4.7                      |
| 実施例50 | 2.9                      |
| 実施例51 | 7.5                      |
| 実施例55 | 0.6                      |
| 実施例58 | 5.0                      |
| 実施例63 | 6.5                      |

## 試験例4

薬剤により誘発された徘徊に対する抑制

dd Y系雄性成熟マウス（体重26～32g、日本SLC）を1群5～6匹使用した。

(a) スコポラミン（Scopolamine）投与後の運動量：

被験化合物を経口投与し、その直後に動物を1匹ずつ運動量測定装置（SCANE



T MV-10 TW ; 東洋産業) のケージに入れ、15分後に塩酸スコポラミン (0.3 mg/kg, s. c.) を投与した。スコポラミン投与5分後から30分後まで25分間運動量を測定し、5分間毎に集計した。被験化合物の有効判定は以下のとおり行なった。薬物×時間経過の2要因分散分析を行い、算出した薬物効果とくり返し効果の平方和を用いてダネット (Dunnet) の表に従い、5%有意水準の臨界値を求めた。各時間毎の被験化合物の平均値と対照群の平均値の差が臨界値を越えたものを有意点とし、その有意点が10分以上連続する検体について有効と判定した。またスコポラミン投与5分後から15分後までの総運動量を測定し、対照群の総運動量に対する百分率を抑制値とした。

(b) ケタミン (Ketamine) 投与後の運動量 :

被験化合物を経口投与15分後に塩酸ケタミン (40 mg/kg, i. p.) を投与した。ケタミン投与5分後から40分後まで35分間運動量を測定し5分間毎に集計した。有効判定はスコポラミンの場合と同様に行なった。抑制率はケタミン投与10分後から30分後までの総運動量を測定し、対照群の総運動量に対する百分率で示した。その他はスコポラミンの場合と同様に実験を行なった。結果を表5に示す。

【表5】

薬剤により誘発された徘徊に対する抑制効果

| 被験化合物  | スコポラミン誘発徘徊抑制の<br>最小有効用量<br>(mg/kg, P O) | ケタミン誘発徘徊抑制の<br>最小有効用量<br>(mg/kg, P O) |
|--------|---|---------------------------------------|
| 実施例 28 | 3                                       | 3                                     |
| 実施例 37 | 3                                       | 10                                    |
| 実施例 46 | 10                                      | 3                                     |
| 実施例 47 | 10                                      | 1                                     |
| 実施例 50 | 3                                       | 3                                     |
| 実施例 51 | 10                                      | 10                                    |
| 実施例 55 | 10                                      | 10                                    |

|         |     |     |
|---------|-----|-----|
| 実施例 5 8 | 1 0 | 1 0 |
| 実施例 6 3 | 3   | 3   |

---

### 製剤例 1

#### ハードカプセル剤

50 mg の粉末状の実施例 50 の化合物、128.7 mg のラクトース、70 mg のセルロース及び1.3 mg のステアリン酸マグネシウムを混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250 mg の3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

### 製剤例 2

#### 錠剤

50 mg の粉末状の実施例 50 の化合物、124 mg のラクトース、25 mg のセルロース及び1 mg のステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1錠200 mg の錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

### [産業上の利用可能性]

本発明のピペラジン誘導体 (I) は、優れた5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用及び5-HT<sub>1A</sub>受容体作動作用を併せ持ち、且つ、毒性も弱いので、痴呆症周辺症状の治療剤又は予防剤〔譫妄治療剤若しくは予防剤（特に治療剤）、譫妄の周辺症状（例えば徘徊等）に対する治療剤若しくは予防剤（特に治療剤）又は幻覚若しくは妄想に対する治療剤若しくは予防剤（特に治療剤）〕、不安若しくは鬱症状等に対する向精神作動薬剤或は乗り物酔いの予防剤等の、精神神経症状の治療剤又は予防剤（特に治療剤）として有用である。

本発明の化合物 (I) 又はその薬理上許容される塩類を精神神経症状の治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等に

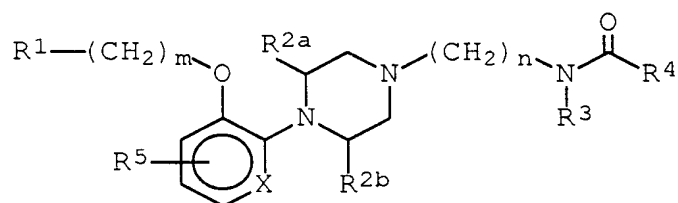
よる経口的又は注射剤等による非経口的に投与することができる。

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 $\alpha$ -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩類；リン酸カルシウムのようなリン酸塩類；炭酸カルシウムのような炭酸塩類；硫酸カルシウムのような硫酸塩類等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マクロゴール等）、崩壊剤（例えば、前記の賦形剤；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された、デンプン、セルロース誘導体等）、滑沢剤（例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウのようなラックス類；硼酸；グリココール；フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩類；硫酸ナトリウムのような硫酸塩類；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩類；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；無水酢酸；ソルビン酸等）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等）、希釈剤、注射剤用溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当り下限1mg（好適には、10mg）、上限2000mg（好適には、400mg）を、静脈内投与の場合には、1回当り下限0.1mg（好適には、1mg）、上限500

mg（好適には、300mg）を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

## 請求の範囲

## 1. 一般式



(I)

{式中、 $R^1$  は、 $C_6-C_{14}$ アリール基、同一又は異なって下記置換基群 $\alpha$ より選択される置換基を1乃至3個有する $C_6-C_{14}$ アリール基、5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群 $\alpha$ より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、或は同一又は異なって下記置換基群 $\alpha$ より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）を示し、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  は、同一又は異なって、水素原子又は  $C_1-C_6$  アルキル基を示し、

$R^3$  は、水素原子又は  $C_1-C_6$  アルキル基を示し、

$R^4$  は、 $C_6-C_{14}$ アリール基、同一又は異なって下記置換基群 $\beta$ より選択される置換基を1乃至3個有する $C_6-C_{14}$ アリール基、5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、同一又は異なって下記置換基群 $\beta$ より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の飽和複素環基（当該複素環は1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）、5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）或は同一又は異なって下記置換基群 $\beta$ より選択される置換基を1乃至3個有する5員乃至6員環の芳香族複素

環基（当該複素環は、同一又は異なって、1又は2個の酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含む）を示し、

$R^5$  は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基又は $C_2 - C_7$  アルコキシカルボニル基を示し、

$m$ は、1乃至3の整数を示し、

$n$ は、1乃至6の整数を示し、

$X$ は、炭素原子又は窒素原子を示し、

置換基群 $\alpha$ は、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、水酸基又は保護された水酸基を示し、

置換基群 $\beta$ は、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基又は $C_1 - C_6$  アルコキシ基を示す。}を有するピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

2.  $R^1$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピロリジニル基又は2-ピペリジニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピロリジニル基又は2-ピペリジニル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジニル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジニル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

3.  $R^1$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジニル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジニル基、3-ピリジニル基又は4-ピリジニル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

4.  $R^1$  が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシ

からなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

5.  $R^1$  が、フェニル基；3-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は、3-メトキシ-2-チエニル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

6.  $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、同一又は異なって、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

7.  $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、同一又は異なって、水素原子、メチル基又はエチル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

8.  $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、水素原子である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

9.  $R^3$  が、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

10.  $R^3$  が、水素原子、メチル基又はエチル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

11.  $R^3$  が、水素原子である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

12.  $R^4$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピラゾリジニル基又は2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピラゾリジニル基又は2-ピペリジル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C$

4 アルキル及びC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

13. R<sup>4</sup> が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル及びC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

14. R<sup>4</sup> が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；1-メチル-2-ピロリル基又は3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

15. R<sup>4</sup> が、フェニル基；2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は1-メチル-2-ピロリル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

16. R<sup>5</sup> が、水素原子、弗素原子、塩素原子、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ基又はC<sub>2</sub> - C<sub>5</sub> アルコキシカルボニル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

17. R<sup>5</sup> が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

18. R<sup>5</sup> が、水素原子、塩素原子、メチル基又はメトキシ基である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

19. R<sup>5</sup> が水素原子である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はそ



の薬理上許容される塩。

20.  $m$ が1である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

21.  $n$ が2乃至4の整数である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

22.  $n$ が4である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

23.  $X$ が炭素原子である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

24.  $R^1$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、同一又は異なって、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基であり、

$R^3$  が、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基であり、

$R^4$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピラゾリジニル基又は2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピラゾリジニル基又は2-ピペリジル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基

であり、

$R^5$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、 $C_1 - C_4$  アルキル基、 $C_1 - C_4$  アルコキシ基又は  $C_2 - C_5$  アルコキシカルボニル基であり、

$n$  が、2乃至4の整数である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

25.  $R^1$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピロリジニル基又は2-ピペリジル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、水酸基及びアルカノイルオキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、水素原子であり、

$R^3$  が、水素原子であり、

$R^4$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、フェニル基又はナフチル基；2-ピラゾリジニル基又は2-ピペリジル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する2-ピラゾリジニル基又は2-ピペリジル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基であり、

$R^5$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であり、

$n$  が、2乃至4の整数である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

26.  $R^1$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、同一又は異なって、水素原子、メチル基又はエチル基であり、

$R^3$  が、水素原子、メチル基又はエチル基であり、

$R^4$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、

$R^5$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であり、

$n$  が、2乃至4の整数である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

27.  $R^1$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ及び水酸基からなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が、水素原子であり、

$R^3$  が、水素原子であり、

$R^4$  が、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、 $C_1 - C_4$  アルキル及び  $C_1 - C_4$  アルコキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換

基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より同一又は異なって選択される1又は2個の置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、

R<sup>5</sup> が水素原子であり、

nが、2乃至4の整数である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

28. R<sup>1</sup> が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は、弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有する、2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、4-イソキサゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基であり、

R<sup>2a</sup> 及びR<sup>2b</sup> が、水素原子であり、

R<sup>3</sup> が、水素原子であり、

R<sup>4</sup> が、フェニル基；弗素、塩素、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群より選択される一つの置換基を有するフェニル基；ピロリル基、チエニル基、イソキサゾリル基又はピリジル基；1-メチル-2-ピロリル基又は3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル基であり、

R<sup>5</sup> が水素原子であり、

mが、1であり、

nが、2乃至4の整数である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

29. R<sup>1</sup> が、フェニル基；3-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基；2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は、3-メトキシ-2-チエニル基であり、

R<sup>2a</sup> 及びR<sup>2b</sup> が、水素原子であり、

R<sup>3</sup> が、水素原子であり、

R<sup>4</sup> が、フェニル基；2-ピロリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基；或は1-メチル-2-ピロリル基であり、

R<sup>5</sup> が水素原子であり、

mが、1であり、

nが、2乃至4の整数であり、

Xが炭素原子である請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩。

30. 下記群より選択される、請求の範囲第1項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩：

N-(2-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド、

N-(4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド、

1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-ベンジロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

N-(2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド、

N-(3-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)ベンズアミド、

N-(4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)ベンズアミド、

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド、

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(3-メトキシベンジロキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド、

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 3-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミド、

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-2-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 2-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミド、

チオフェン-2-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、

チオフェン-3-カルボン酸 4-(4-(2-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド、及び

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(4-(2-(4-メトキシチオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミド。

31. 請求の範囲第1項乃至第30項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する、精神神経症状の治療又は予防のための組成物。

32. 請求の範囲第1項乃至第30項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する、痴呆症周辺症状の治療又は予防のための組成物。

33. 請求の範囲第1項乃至第30項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する、譫妄の治療又は予防のための組成物。

34. 請求の範囲第1項乃至第30項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する、譫妄の周辺症状の治療又は予防のための組成物。

35. 請求の範囲第1項乃至第30項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する、幻覚若しくは妄想の治療又は予防のための組成物。

36. 請求の範囲第1項乃至第30項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する、不安若しくは鬱症状の治療又は予防のための組成物。

37. 請求の範囲第1項乃至第30項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許

容される塩を含有する、乗り物酔いの予防のための組成物。

38. 精神神経症状の治療又は予防のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

39. 痴呆症周辺症状の治療又は予防のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

40. 譫妄の治療又は予防のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

41. 譫妄の周辺症状の治療又は予防のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

42. 幻覚若しくは妄想の治療又は予防のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

43. 不安若しくは鬱症状の治療又は予防のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

44. 乗り物酔いの予防のための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。

45. 請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、精神神経症状の治療方法又は予防方法。

46. 請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、痴呆症周辺症状の治療方法又は予防方法。

47. 請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、譫妄の治療方法又は予防方法。

48. 請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、譫妄の周辺症状の治療方法又は予防方法。

49. 請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、幻覚若しくは妄想の治療方法又

は予防方法。

50. 請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、不安若しくは鬱症状の治療方法又は予防方法。

51. 請求の範囲第1項乃至第37項に記載のピペラジン誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、乗り物酔いの予防方法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP98/03146

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int.Cl <sup>6</sup> C07D213/74, C07D241/04, C07D401/04, C07D401/12, C07D403/12, C07D409/12, C07D207/24, C07D207/68, C07D413/12, C07D409/14,<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |  |   |
|---|--|---|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int.Cl <sup>6</sup> C07D213/00-74, C07D241/00-04, C07D401/00-12, C07D403/00-12, C07D405/00-12, C07D409/00-14, C07D207/00-68, C07D413/00-12,<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  |  |   |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)  |  |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |   |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.   |
| PA  | WO, 97/31637, A1 (RECORDATI INDUSTRIA CHEMICAL COMPANY),<br>4 September, 1997 (04. 09. 97),<br>Refer to full text<br>& EP, 792649, A1 & AU, 9720586, A   | 1-44  |
| PA  | WO, 97/31629, A1 (LILLY & CO ELI),<br>4 September, 1997 (04. 04. 97),<br>Refer to full text<br>& EP, 792649, A1 & AU, 9720586, A   | 1-44  |
| A   | GB, 2303303, A (AMERICAN HOME PROD CORP.),<br>19 February, 1997 (19. 02. 97),<br>Refer to full the text (Family: none)   | 1-44  |
| A   | WO, 93/17007, A1 (RECORDATI CHEM & PHARM SA),<br>2 September, 1993 (02. 09. 93),<br>Refer to full the text<br>& EP, 558245, A1 & US, 5605896, A<br>& US, 5403842, A & US, 5474994, A   | 1-44  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.   |  |   |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |   |
| Date of the actual completion of the international search<br>1 October, 1998 (01. 10. 98)   |  | Date of mailing of the international search report<br>13 October, 1998 (13. 10. 98) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office  |  | Authorized officer  |
| Facsimile No.   |  | Telephone No.   |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03146

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D405/12, C07D333/38, C07D333/32, C07D295/12, A61K31/495

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

C07D333/00-38, C07D295/00-12, A61K31/00-495

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03146

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 45-51  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**These claims involve methods for treatment of the human body by therapy.**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C07D213/74, C07D241/04, C07D401/04, C07D401/12, C07D403/12, C07D409/12, C07D207/24, C07D207/68, C07D413/12, C07D409/14, C07D405/12, C07D333/38, C07D333/32, C07D295/12, A61K31/495

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C07D213/00-74, C07D241/00-04, C07D401/00-12, C07D403/00-12, C07D405/00-12, C07D409/00-14, C07D207/00-68, C07D413/00-12, C07D333/00-38, C07D295/00-12, A61K31/00-495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| PA              | WO, 97/31637, A1 (RECORDATI INDUSTRIA CHEMICAL COMPANY) 4.9月. 1997 (04.09.97)<br>全文を参照。<br>&EP, 792649, A1<br>&AU, 9720586, A | 1-44             |
| PA              | WO, 97/31629, A1 (LILLY & CO ELI) 04.9月. 1997 (04.04.97)<br>全文を参照。<br>&EP, 792649, A1<br>&AU, 9720586, A                      | 1-44             |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.10.98

国際調査報告の発送日

13.10.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4 C

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                  |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| A                     | GB, 2303303, A (AMERICAN HOME PROD CORP) 19. 2月. 1997 (19. 02. 97)<br>全文を参照。<br>ファミリーなし  | 1-44             |
| A                     | WO, 93/17007, A1 (RECORDATI CHEM & PHARM SA)<br>2. 9月. 1993 (02. 09. 93)<br>全文を参照。<br>&EP, 558245, A1<br>&US, 5605896, A<br>&US, 5403842, A<br>&US, 5474994, A | 1-44             |

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 45-51 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
人の身体の治療による処置方法を含んでいる。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。